

**BLUTDRUCK UND LEISTUNGSFÄHIGKEIT UNTER
DYNAMISCHER UND ISOMETRISCHER BELASTUNG VOR
UND WÄHREND EINER ANTIHYPERTENSIVEN LANGZEIT-
THERAPIE MIT BETAREZEPTORENBLOCKER
UND DIURETIKUM**

CORNELIA KERSCHBAUMER

1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Vorstand: Professor Dr. med. N. Zöllner

**Blutdruck und Leistungsfähigkeit
unter dynamischer und isometrischer Belastung
vor und während einer antihypertensiven Langzeittherapie
mit Betarezeptorenblocker und Diuretikum**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Cornelia Kerschbaumer

aus

Salzburg - Österreich

Jahr

1986

Mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. N. Zöllner
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. H. Holzgreve
Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 27. 5. 1986

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. H. Holzgreve dafür, daß er mir das Thema zur Verfügung stellte und für seine Ratschläge bei der Ausarbeitung.

Herrn Dr. med. M. Middeke danke ich für seine Unterstützung bei der Versuchsplanung und -ausführung.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1.	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	3
2.	PATIENTEN UND METHODIK	6
2.1.	PATIENTENBESCHREIBUNG	6
2.1.1.	Aufnahmebedingungen	6
2.1.2.	Ausschlußkriterien	6
2.1.3.	Behandlungsgruppen	7
2.2.	VERSUCHSBESCHREIBUNG	7
2.2.1.	Versuchsablauf	8
2.2.2.	Methodik	9
2.2.2.1.	Isometrische Belastung	9
2.2.2.1.1.	Handgripversuch	9
2.2.2.1.2.	Skihocke	9
2.2.2.2.	Dynamische Belastung	9
2.3.	MESSUNGEN	10
2.3.1.	Blutdruck	10
2.3.2.	Elektrokardiogramm	10
2.3.3.	Herzfrequenz	10
2.3.4.	Arterieller Mitteldruck	11
2.3.5.	Druckfrequenzprodukt	11
2.3.6.	Maximale körperliche Leistungsfähigkeit	11
2.3.7.	Körperoberfläche	11
2.3.8.	Blutzucker	11
2.4.	MEDIKATION	12
2.5.	STATISTISCHE AUSWERTUNG	12
3.	ERGEBNISSE	14
3.1.	BEHANDLUNGSGRUPPEN	14
3.2.	THERAPIE	14
3.2.1.	Dosierung	14
3.2.2.	Behandlungsdauer	17
3.3.	RUHEPAUSE VOR BELASTUNG	17

3.4	ORTHOSTASEVERSUCH	25
3.5	ISOMETRISCHE BELASTUNG	29
3.5.1	Handgrip	29
3.5.2	Skihocke	34
3.6	DYNAMISCHE BELASTUNG	43
3.6.1	Ergometrie	43
3.7	ERHOLUNGSPHASE NACH BELASTUNG	46
3.8	MAXIMALE KÖRPERLICHE LEISTUNGSFÄHIGKEIT UNTER DYNAMISCHER BELASTUNG	46
3.9	BLUTZUCKERVERHALTEN	51
3.10	SUBJEKTIVE BESCHWERDEN	53
3.10.1	Orthostase	53
3.10.2	Skihocke	53
3.10.3	Ergometrie	54
4.	DISKUSSION	55
4.1	PROBLEMSTELLUNG	55
4.2	PATIENTEN UND METHODIK	58
4.3	ERGEBNISSE	63
4.3.1	Ruheblutdruck vor Belastung	63
4.3.2	Orthostaseversuch	63
4.3.3	Isometrische Belastung	65
4.3.3.1	Handgrip	65
4.3.3.2	Skihocke	67
4.3.4	Dynamische Belastung	68
4.3.4.1	Ergometrie	68
4.3.5	Erholungsphase nach Belastung	70
4.3.6	Myokardialer Sauerstoffverbrauch	70
4.3.7	Maximale körperliche Leistungsfähigkeit unter dynamischer Belastung	73
4.3.8	Blutzuckerverhalten	78
5.	ZUSAMMENFASSUNG	80
6.	LITERATURVERZEICHNIS	84

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Betarezeptorenblocker und Diuretika sind seit langem anerkannte und bewährte Medikamente in der Behandlung der arteriellen Hypertonie. Da beide Substanzen den erhöhten Ruheblutdruck etwa gleich stark senken (5, 19, 60) und eine ähnliche Quote an Nebenwirkungen haben (5, 64), werden sie heute sowohl zur Monotherapie der milden Hypertonie als auch zur Kombinationsbehandlung der schwereren Hochdruckformen empfohlen (9).

In den letzten Jahren wird von einer antihypertensiven Therapie zunehmend gefordert, daß sie nicht nur den erhöhten Ruheblutdruck, sondern auch die Blutdruckspitzen während verschiedenartiger Belastungen senkt. Unter diesem Aspekt verglichen Franz (19, 23) und Neus et al (60) Betarezeptorenblocker und Diuretika in ihrer Wirkung auf das Blutdruckverhalten unter Belastung. Beide Autoren fanden während dynamischer Belastung auf dem Fahrrädergometer eine stärkere Blutdrucksenkung unter Betarezeptorenblockern als unter Diuretika. Diesen Belastungsuntersuchungen gingen aber nur relativ kurze Behandlungszeiten von maximal 6 Wochen voraus und erfolgten teilweise (19, 23) an einem nicht eindeutig definierten und nicht randomisierten Patientenkollektiv. Außerdem wurde die Beeinflussung des Blutdrucks während isometrischer Belastung nicht untersucht. Isometrische Arbeit ist aber eine häufige Komponente alltäglicher Belastungen und durch besonders hohe systolische und diastolische Blutdruckanstiege gekennzeichnet (82, 83). Es stellt sich somit die Frage, ob auch der Blutdruckanstieg, der unter isometrischen Belastungen auftritt, durch eine The-

rapie mit Betarezeptorenblockern stärker gesenkt werden kann. Middeke et al (53) untersuchten deshalb in einer randomisierten, prospektiven, vergleichenden Studie die antihypertensive Wirkung während einer Langzeittherapie mit Betarezeptorenblockern und Diuretika sowohl unter dynamischer als auch isometrischer Belastung. Bei dieser Studie zeigte sich, daß die Betarezeptorenblocker zwar den systolischen, nicht jedoch den diastolischen Blutdruck unter dynamischer Belastung signifikant stärker senkten als Diuretika. Während isometrischer Arbeit hingegen war die Blutdrucksenkung unter beiden Medikamenten zu keinem Zeitpunkt signifikant unterschiedlich. Allerdings wurden nur die Blutdruckwerte unter der jeweiligen mehrmonatigen Behandlung berücksichtigt. Es fehlen bisher kontrollierte Studien, die am gleichen Patientenkollektiv den Belastungsblutdruck sowohl vor als auch während einer ausreichend langen Behandlung mit Betarezeptorenblockern und Diuretika vergleichend prüfen.

Eine weitere bis heute noch strittige Frage ist, ob eine antihypertensive Behandlung mit Betarezeptorenblockern oder Diuretika die physische Leistungsfähigkeit der Patienten beeinflußt. So fanden einige Forscher (7, 13, 14, 26, 36, 38, 45) eine Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit unter Belastung, während diese in anderen Studien (41, 42, 66) nicht beeinträchtigt war. In den bisherigen Studien wurden nur die Auswirkungen einer Kurzzeittherapie entweder mit Betarezeptorenblockern (13, 14, 26, 36, 42, 45, 66) oder mit einem Diuretikum (41) auf die körperliche Leistungsfähigkeit untersucht. Zudem wurden in keiner Arbeit die Auswirkungen von Betarezeptorenblockern und Diuretika auf die maximale körperliche Leistungsfähigkeit vergleichend geprüft.

Ein weiterer Streitpunkt in der Beurteilung der Therapie mit Diuretika und Betarezeptorenblockern betrifft deren metabolische Nebenwirkungen. Eine diabetogene Wirkung bei langfristiger Anwendung ist für Diuretika seit langem belegt (12, 57, 64), für Betarezeptorenblocker in jüngster Zeit sehr wahrscheinlich gemacht worden (4, 10, 27, 29). Hinzu kommt eine Hemmung der Glykogenolyse, vornehmlich in der Skelettmuskulatur. Ob dies mit der Gefahr einer Hypoglykämie während körperlicher Belastung verbunden ist und ob es einen Unterschied zwischen Beta_1 -selektiven und nicht-selektiven Betarezeptorenblockern gibt, ist bis heute widersprüchlich geblieben (1, 11, 22, 38, 43, 45).

Die vorliegende Untersuchung setzte sich folgende Ziele.

1. Das Blutdruckverhalten unter dynamischer und isometrischer Belastung sollte an einem eindeutig definierten, randomisierten Kollektiv von Hypertonikern sowohl vor als auch unter einer Langzeittherapie mit Betarezeptorenblockern oder Diuretika vergleichend untersucht werden.
2. Es sollte untersucht werden, ob durch eine Langzeittherapie mit Betarezeptorenblockern oder Diuretika die maximale körperliche Leistungsfähigkeit unter dynamischer Belastung eingeschränkt wird.
3. Die Untersuchung sollte der Frage nachgehen, inwieweit sich der Blutzuckerspiegel vor und nach körperlicher Belastung unter einer Therapie mit Betarezeptorenblockern oder Diuretika verändert.

2. PATIENTEN UND METHODIK

2.1. PATIENTENBESCHREIBUNG

2.1.1. Aufnahmebedingungen

In die Studie wurden 28 ambulante Patienten mit essentieller Hypertonie aufgenommen, die an einer langfristigen, prospektiven, multizentrischen Studie teilnehmen (81). Bei diesen Patienten handelt es sich um Männer im Alter von 40 bis 65 Jahren, die entweder bis zu Beginn der Studie keine blutdrucksenkenden Medikamente eingenommen hatten, oder um antihypertensiv vorbehandelte Patienten, die sich einer mindestens zweimonatigen Auswaschperiode ohne Antihypertensiva unterzogen hatten. Bedingung für die Aufnahme in die Studie war ein diastolischer Blutdruck von 100 - 130 mmHg (Phase V), der sich als Mittelwert aus vier Messungen zu zwei verschiedenen Zeitpunkten im Sitzen errechnete. Die Blutdruckmessungen erfolgten im Abstand von fünf Minuten. Die beiden Meßtermine lagen 14 Tage auseinander.

2.1.2. Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien für die Aufnahme galten:

- 1 Zustand nach Myokardinfarkt, koronare Herzerkrankung und zerebrovaskuläre Ischämie
- 2 Sekundäre oder maligne Hypertonie
- 3 Maligne Erkrankungen, Leberzirrhose, schwerer Alkoholismus oder andere schwere Erkrankungen.
- 4 Diastolischer Blutdruck unter 100 mmHg bzw. über 130 mmHg als Mittelwert von vier Messungen (s.o.)

5 Alle absoluten und relativen Kontraindikationen für eine Therapie mit Betarezeptorenblockern oder Diuretika, d.h. digitalisrefraktäre Herzinsuffizienz, Asthma bronchiale, chronische Bronchitis, AV-Block II. und III. Grades, Diabetes mellitus und Arthritis urica

2.1.3. Behandlungsgruppen

Nach einer zentrumseigenen Randomisierungsliste wurden die Patienten, die die genannten Aufnahmekriterien erfüllten, entweder der Behandlungsgruppe der Betarezeptorenblocker (BB) oder der Diuretika (D) zugeteilt. Jede Behandlungsgruppe bestand aus 14 Patienten.

2.2. VERSUCHSBESCHREIBUNG

Die in die Studie aufgenommenen Patienten wurden über den Zweck der Untersuchung und den Versuchsverlauf aufgeklärt. Weiterhin wurden die Patienten angehalten, die Verhaltensmaßnahmen bei ergometrischen Untersuchungen zu beachten, wie sie nach der Vereinbarung des Standardisierungskomitees für Ergometrie (75) aufgestellt wurden. Sowohl vor als auch während der Behandlung wurden die Untersuchungen am Nachmittag zwischen 13.00 und 15.00 Uhr bei einer mittleren Zimmertemperatur von 21⁰ Celsius durchgeführt. Die letzte Medikation erfolgte am Morgen, einige Patienten hatten mittags noch Dihydrälozin zusätzlich eingenommen.

2.2.1 Versuchsablauf

Vor der Belastungsuntersuchung wurden bei jedem Patienten Größe und Gewicht bestimmt sowie die Elektroden für die EKG - Aufzeichnung angelegt. Der weitere Versuchsablauf war wie folgt:

1. Ruhepause vor Belastung

Ruhiges, entspanntes Liegen auf einer Untersuchungsfläche, Dauer: 5 Minuten

2. Orthostaseversuch

Aufstehen und freies Stehen, Dauer: 5 Minuten

3. Skihocke (74)

Hockstellung mit 90° abgewinkelten Knien, Dauer: 2 Minuten

4. Erholungsphase 1

Ruhiges Sitzen, Dauer: 2 Minuten

5. Handgripversuch

Handgrip in sitzender Position mit 33% der zuvor bestimmten Maximalkraft, Dauer: 2 Minuten

6. Erholungsphase 2

Ruhiges Sitzen, Dauer: 2 Minuten

7. Ergometerversuch

Stufenweise gesteigerte Belastung auf dem Fahrradergometer bis zur körperlichen Erschöpfung

8. Erholungsphase nach Belastung

Ruhiges, entspanntes Liegen auf einer Untersuchungsfläche, Dauer: 5 Minuten

2.2.2. Methodik

2.2.2.1. Isometrische Belastung

2.2.2.1.1. Handgrip

Der Patient mußte zu Beginn des Versuchs die beiden Holme des Handgrip-Gerätes (Firma Bettendorf, Brüssel) im Sitzen kurzfristig mit maximaler Kraft zusammendrücken. Anschließend mußten die Holme mit 33% dieser zuvor ermittelten isometrischen Maximalkraft zwei Minuten lang gedrückt werden.

2.2.2.1.2. Skihocke

Der Patient nahm nach entsprechender Demonstration durch den Versuchsleiter die von Zerzawy (83) beschriebene Hockstellung mit 90° abgewinkelten Knien ein. Mit dem linken Arm konnte sich der Patient am linken Oberschenkel abstützen, der rechte Arm lag locker auf einer Unterlage zur Blutdruckmessung. Zur Vermeidung einer Preßatmung (Valsalva-Versuch) wurde der Patient angehalten während der isometrischen Übungen normal zu atmen.

2.2.2.2. Dynamische Belastung

Die dynamische Belastung erfolgte durch Fußkurbelarbeit in sitzender Position bei einer konstanten Drehzahl von 50 Umdrehungen pro Minute auf einem Fahrradergometer (Typ ERG 501 der Firma R. Bosch GmbH, Berlin). Beginnend mit 50 W wurde die Leistung um jeweils 10 W pro Minute stufenweise gesteigert bis der Patient seine individuell maximal mögliche Watt-Stufe erreicht hatte, d.h. er wurde angehalten, die dynamische Arbeit erst abubrechen, wenn ein subjektiv bestimmter Erschöpfungszustand eine weitere Steigerung der Leistung nicht mehr zuließ.

2.3. MESSUNGEN

2.3.1. Blutdruck

Der Blutdruck wurde mit einem Aneroid-Manometer (Pressostabil 2003) von einer Assistentin gemessen, die über die Art der antihypertensiven Therapie des Patienten nicht informiert war. Alle Messungen erfolgten am rechten Oberarm des Patienten, wobei der Meßpunkt bei allen Versuchsphasen auf Herzhöhe lag (80). Der systolische Blutdruck wurde bei Phase I, der diastolische bei Phase V der Korotkow'schen Geräusche genau, d.h. ohne Endstellpräferenz bestimmt. Der Blutdruck wurde in den Ruhe- und Erholungsphasen sowie beim Ergometerversuch jeweils in den letzten zehn Sekunden jeder vollen Minute, beim Orthostaseversuch zusätzlich in den letzten zehn Sekunden der ersten halben Minute und beim Skihocke- und Handgripversuch jeweils in den letzten zehn Sekunden jeder halben Minute gemessen.

2.3.2. Elektrokardiogramm

Zu Beginn der Untersuchung wurde bei jedem Patienten ein verkleinertes Einthoven-Dreieck am Oberkörper sowie die Brustwandableitungen $V_4 - V_6$ angelegt und in der ersten Minute der Ruhephase ein Ruhe-EKG mit neun Ableitungen geschrieben. Im weiteren Versuchsverlauf wurden nur die Brustwandableitungen $V_4 - V_6$ in den letzten fünf Sekunden jeder vollen bzw. jeder halben Minute aufgezeichnet.

2.3.3. Herzfrequenz

Die Herzfrequenz wurde anhand des Elektrokardiogramms bestimmt.

2.3.4. Arterieller Mitteldruck

Der arterielle Mitteldruck wurde nach der Gleichung:

Arterieller Mitteldruck (mmHg) = diastolischer Blutdruck + $1/3$ (systolischer Blutdruck - diastolischer Blutdruck) errechnet.

2.3.5. Druckfrequenzprodukt

Das Druckfrequenzprodukt, nach mehreren Autoren (3, 20, 41, 58) ein Parameter für den myokardialen Sauerstoffverbrauch, wurde folgendermaßen bestimmt. Druckfrequenzprodukt = Herzfrequenz (Schläge $\times$ min^{-1}) $\times$ systolischer Blutdruck (mmHg)

2.3.6. Maximale körperliche Leistungsfähigkeit

Zur Bestimmung der maximalen körperlichen Leistungsfähigkeit wurde die maximal erzielte Wattzahl ermittelt, die bei der dynamischen Belastung auf dem Fahrradergometer am Ende des unter 2.2.2.2 beschriebenen Versuchs nach Ausbelastung des Patienten erreicht wurde

2.3.7. Körperoberfläche

Die Körperoberfläche der untersuchten Patienten wurde mit einem Nomogramm zur Bestimmung der Körperoberfläche Erwachsener aus Größe und Gewicht nach der Formel:

$\log O = \log G \times 0,425 + \log H \times 0,725 + 1,8564$ (O = Körperoberfläche in m^2 , G = Gewicht in kg, H = Größe in cm) ermittelt.

2.3.8. Blutzucker

In der ersten Minute der Ruhephase vor den Belastungsuntersuchungen und der ersten Minute der Erholungsphase nach Belastung wurde den Patienten 20 mm^3 Kapillarblut aus der Fingerbeere entnommen und der Blutzucker enzymatisch mit der Glucose-Oxidase-Methode bestimmt

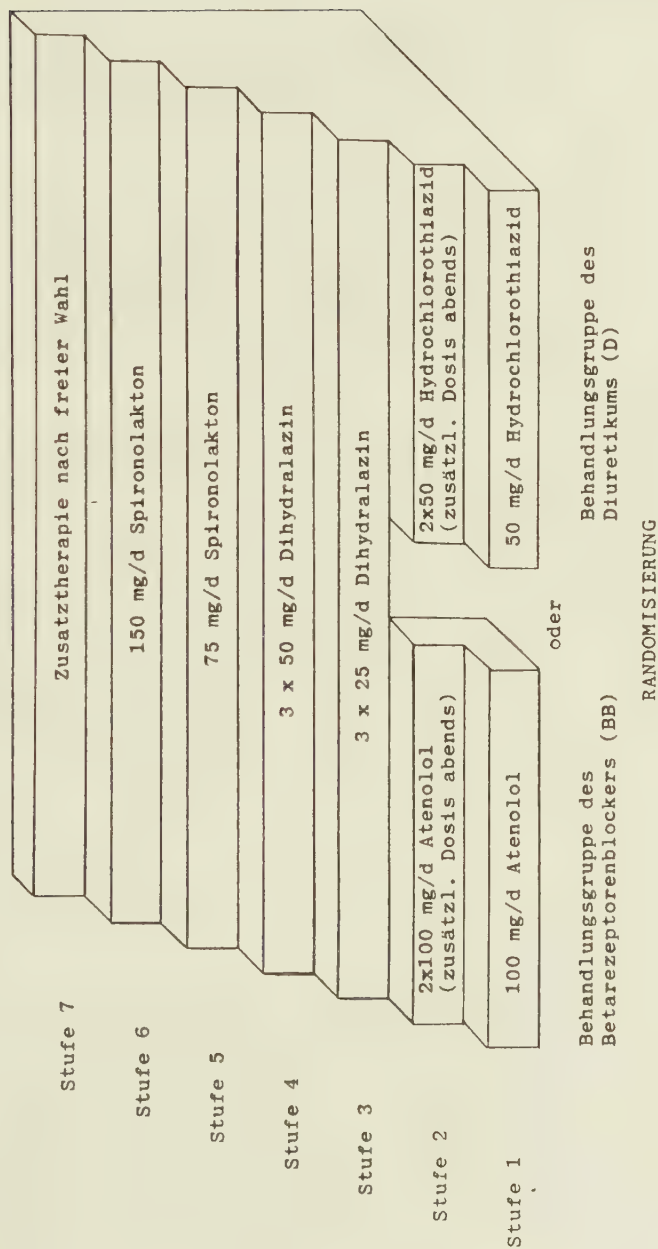
2.4 MEDIKATION

Nach der ersten Belastungsuntersuchung erhielten die Patienten, die durch die Randomisierung der Betorezeptorenblockergruppe zugeteilt worden waren, zunächst eine morgendliche Einmaldosis von 100 mg Atenolol, die Patienten der Diuretikagruppe 50 mg Hydrochlorothiazid. Sank der diastolische Blutdruck durch diese Medikation nicht unter 95 mmHg, so wurde die Behandlung in den beiden Patientenkollektiven frhestens nach zwei Wochen entsprechend dem in Abb. 1 (s. S. 13) dargestellten Stufenschema intensiviert. Ab der 3. Behandlungsstufe war die Zusatztherapie in beiden Behandlungsgruppen identisch. Patienten der Betorezeptorenblockergruppe erhielten keine Diuretika, Patienten der Diuretikagruppe keine Betorezeptorenblocker.

2.5 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem ungepaarten bzw. gepaarten Student-t-Test. Die Signifikanzgrenze wurde bei $p < 0,05$ angenommen. Alle in den Tabellen und Abbildungen aufgeführten Meßwerte verstehen sich als Mittelwerte mit Standardabweichungen (SD).

Abbildung 1: STUFENSCHHEMA DER MEDIKATION



3. ERGEBNISSE

3.1. BEHANDLUNGSGRUPPEN (Tab 1, Seite 15)

Den Behandlungsgruppen der Betarezeptorenblocker (BB) und der Diuretika (D) gehörten jeweils 14 Patienten an. Zum Zeitpunkt der Aufnahmeuntersuchung vor Therapiebeginn ergaben sich in den beiden untersuchten Behandlungsgruppen die in Tabelle 1 gegenübergestellten Parameter:

Die Randomisierung führte somit zu zwei Behandlungsgruppen, die sich bezüglich des Alters, der Körperoberfläche, des Ruheblutdrucks (gemessen nach fünf Minuten ruhigem, entspanntem Liegen) und des Blutzuckers (in der ersten Minute der Ruhephase vor den Belastungsuntersuchungen abgenommen) nicht signifikant unterschieden. Lediglich der Ausgangswert der maximalen körperlichen Leistungsfähigkeit unter dynamischer Belastung war in der Betarezeptorenblockergruppe mit $156,4 \pm 38,8$ W gegenüber $141,4 \pm 38,6$ W in der Diuretikagruppe signifikant höher.

3.2 THERAPIE

3.2.1 Dosierung

Zur Senkung des Blutdrucks auf Werte unter 95 mmHg diastolisch benötigten die Patienten der beiden Behandlungsgruppen die in Tabelle 2 (S. 16) angegebenen Dosierungen des jeweiligen Antihypertensivums. Eine Zusatztherapie mit Dihydroflazin war in der Betarezeptorenblockergruppe bei sechs Patienten (ein Patient 100 mg, 5 Patienten 75 mg),

TABELLE 1 GEGENÜBERSTELLUNG DER BEIDEN BEHANDLUNGSGRUPPEN ZUM ZEITPUNKT DER AUFNAHMEUNTERSUCHUNG VOR THERAPIEBEGINN (MITTELWERTE $\pm$ STANDARDABWEICHUNG)

	Behandlungs- gruppe BB	Behandlungs- gruppe D	p
Patientenzahl	14	14	n.s.
Alter (Jahre)	50 $\pm$ 6,2	49 $\pm$ 5,5	n.s.
Körperoberfläche (m ²)	2,00 $\pm$ 0,16	1,97 $\pm$ 0,12	n.s.
Ruheblutdruck (mmHg)			
systolisch:	156 $\pm$ 14	165 $\pm$ 19	n.s.
diastolisch:	103 $\pm$ 9	104 $\pm$ 7	n.s.
art. Mitteldruck:	120 $\pm$ 10	125 $\pm$ 9	n.s.
Blutzucker (mg%)	99,6 $\pm$ 24,5	83,9 $\pm$ 9,5	n.s.
maximale körper- liche Leistungs- fähigkeit unter dynamischer Belastung (W):	156,4 $\pm$ 38,8	141,4 $\pm$ 38,6	p: 0,05

TABELLE 2 DOSIERUNG DER MEDIKAMENTE IN DEN BEIDEN BEHANDLUNGS-GRUPPEN

Behandlungsgruppe BB		
	Dosis	Patientenzahl n
Atenolol	200 mg	2
	100 mg	12
durchschnittliche Dosis $\bar{x}$	114,3 mg	gesamt: 14
Dihydralazin	100 mg	1
	75 mg	5
durchschnittliche Dosis $\bar{x}$	79,2 mg	gesamt: 6

Behandlungsgruppe D		
	Dosis	Patientenzahl n
Hydrochlorothiazid	100 mg	6
	50 mg	8
durchschnittliche Dosis $\bar{x}$	71,4 mg	gesamt: 14
Dihydralazin	100 mg	1
	75 mg	3
durchschnittliche Dosis $\bar{x}$	81,3 mg	gesamt: 4

in der Diuretikagruppe bei vier Patienten (ein Patient 100 mg, drei Patienten 75 mg) notwendig. In keiner Behandlungsgruppe mußte die Therapie über die 4. Stufe des Medikationsschema hinaus intensiviert werden, d.h. eine Zusatztherapie mit Spironolaktone oder einem weiteren Antihypertensivum nach freier Wahl benötigte kein Patient der beiden Behandlungsgruppen.

3.2.2. Behandlungsdauer

Die Behandlungsdauer betrug in der Betarezeptorenblockergruppe $45 \pm 23,2$ Wochen, in der Diuretikagruppe $62 \pm 32,6$ Wochen. Die Differenz der Therapiedauer war statistisch nicht signifikant.

3.3. RUHEPHASE VOR BELASTUNG (Tab. 3, Seite 18)

Systolischer Blutdruck (Abb. 2, Seite 19):

Vor Therapiebeginn betrugen die Ausgangswerte nach fünf Minuten ruhigem Liegen in der Betarezeptorenblockergruppe 156 ± 14 , in der Diuretikagruppe 165 ± 19 mmHg. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Die antihypertensive Behandlung führte in beiden Gruppen zu einer Senkung des systolischen Ruheblutdrucks auf 138 ± 14 bzw. 143 ± 13 mmHg. Die Abnahmen betrugen somit -18 ± 13 (BB) und -22 ± 13 mmHg (D) und waren ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden verglichenen Therapien.

Diastolischer Blutdruck (Abb. 3, Seite 20):

Vor Therapiebeginn betrug der diastolische Ruheblutdruck 103 ± 9 (BB) und 104 ± 7 mmHg (D).

TABELLE 3 MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN DES SYSTOLISCHEN UND DIASTOLISCHEN RUHEBLUTDRUCKS, DES ARTERIELLEN MITTELDRUCKS, DER HERZFREQUENZ UND DES DRUCKFREQUENZPRODUKTS (DFP) IN DER RUHEPHASE VOR BELASTUNG NACH 5 MINUTEN LIEGEN, JEWEILS VOR UND UNTER THERAPIE MIT BETAREZEPTORENBLOCKER (BB) BZW. DIURETIKUM (D)

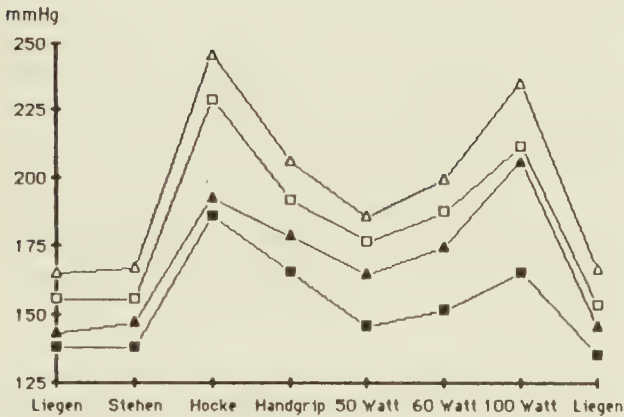
		vor Th.	nach Th.	Δ
Systol. Druck mmHg	BB	156 $\pm$ 14	138 $\pm$ 14	- 18 $\pm$ 13
		n.s.		n.s.
	D	165 $\pm$ 19	143 $\pm$ 13	- 22 $\pm$ 13
Diastol. Druck mmHg	BB	103 $\pm$ 9	89 $\pm$ 8	- 14 $\pm$ 6
		n.s.		*
	D	104 $\pm$ 7	94 $\pm$ 5	- 10 $\pm$ 4
Art. Mittel- druck mmHg	BB	120 $\pm$ 10	105 $\pm$ 9	- 15 $\pm$ 8
		n.s.		n.s.
	D	125 $\pm$ 9	110 $\pm$ 6	- 15 $\pm$ 5
Herz- frequenz Schläge/min.	BB	74 $\pm$ 13	58 $\pm$ 9	- 16 $\pm$ 6
		n.s.		***
	D	71 $\pm$ 9	79 $\pm$ 10	+ 8 $\pm$ 13
DFP $\times 10^{-2}$ Schläge $\times \text{min}^{-1} \times \text{mmHg}$	BB	115 $\pm$ 24	80 $\pm$ 14	- 35 $\pm$ 17
		n.s.		***
	D	118 $\pm$ 20	113 $\pm$ 15	- 5 $\pm$ 23

* $p < 0,05$

** $p < 0,005$

*** $p < 0,0005$

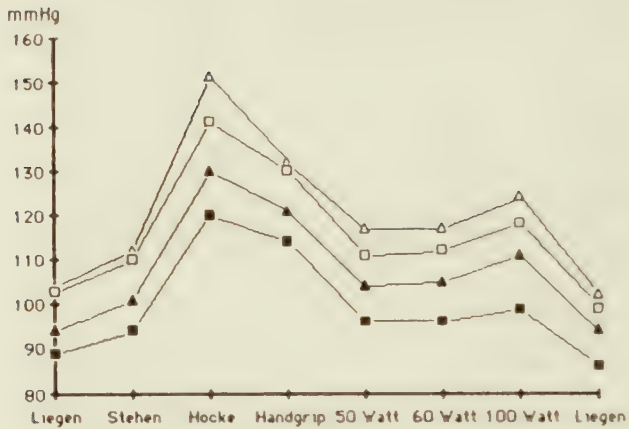
Abbildung 2



Systolischer Blutdruck

nach 5 Min. Liegen vor körperlicher Belastung, nach 5 Min. Stehen, während isometrischer Belastung über 2 Min. durch Skihocke und Handgrip, während ergometrischer Belastung mit 50, 60 und 100 Watt und nach 5 Min. Liegen nach körperlicher Belastung vor (□) und während (■) der Therapie mit dem Betarezeptorenblocker Atenolol bzw. vor (△) und während (▲) der Therapie mit dem Diuretikum Hydrochlorothiazid

Abbildung 3



Diastolischer Blutdruck

nach 5 Min Liegen vor körperlicher Belastung, nach 5 Min Stehen, während isometrischer Belastung über 2 Min durch Skihocke und Handgrip, während ergometrischer Belastung mit 50, 60 und 100 Watt und nach 5 Min Liegen nach körperlicher Belastung vor (□) und während (■) der Therapie mit dem Betarezeptorenblocker Atenolol bzw vor (△) und während (▲) der Therapie mit dem Diuretikum Hydrochlorothiazid

Unter Betarezeptorenblocker-Therapie wurde der diastolische Ruheblutdruck stärker (um -14 ± 6 mmHg) als unter Diuretika-Therapie (um -10 ± 4 mmHg) gesenkt. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Arterieller Mitteldruck (Abb. 4, Seite 22):

Vor Therapiebeginn waren die Ausgangswerte des arteriellen Mitteldrucks mit 120 ± 10 (BB) und 125 ± 9 mmHg (D) ohne signifikanten Unterschied

Die relative Blutdrucksenkung (-15 ± 8 unter Betarezeptorenblocker- und -14 ± 5 mmHg unter Diuretikabehandlung) war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Herzfrequenz (Abb. 5, Seite 23):

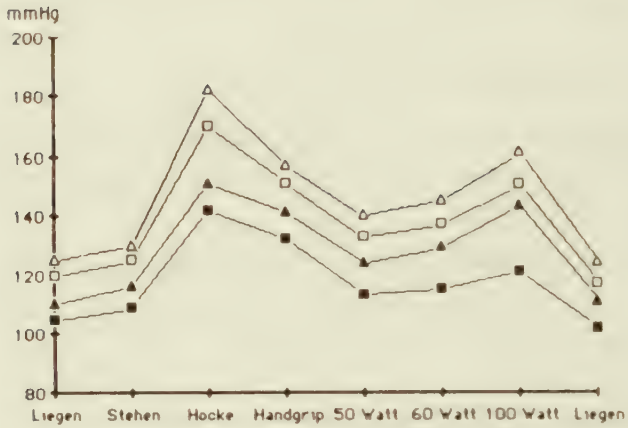
Vor Therapiebeginn zeigten die Ausgangswerte der Herzfrequenz ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in den beiden Gruppen. In der Betarezeptorenblockergruppe betrug die Ruhefrequenz 74 ± 13 und in der Diuretikagruppe 71 ± 9 Schläge/min

Unter der Behandlung mit dem Betarezeptorenblocker sank die Herzfrequenz um -16 ± 6 , während sie unter dem Diuretikum um $+8 \pm 13$ Schläge/min anstieg, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ($p < 0,0005$).

Druckfrequenzprodukt (Abb. 6, Seite 24):

Vor Therapiebeginn unterschied sich der Ausgangswert des Druckfrequenzproduktes in der Betarezeptorenblockergruppe ($115 \pm 24 \times 10^{-2}$ Schläge $\times \text{min}^{-1} \times \text{mmHg}$) nicht signifikant von demjenigen der Diuretikagruppe ($118 \pm 20 \times 10^{-2}$ Schläge $\times \text{min}^{-1} \times \text{mmHg}$).

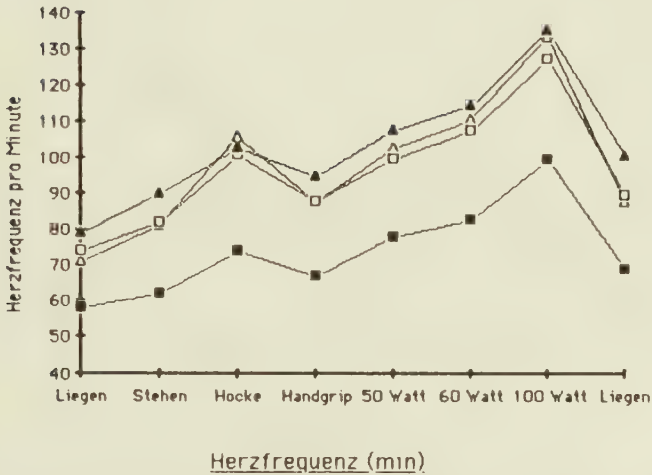
Abbildung 4



Arterieller Mitteldruck

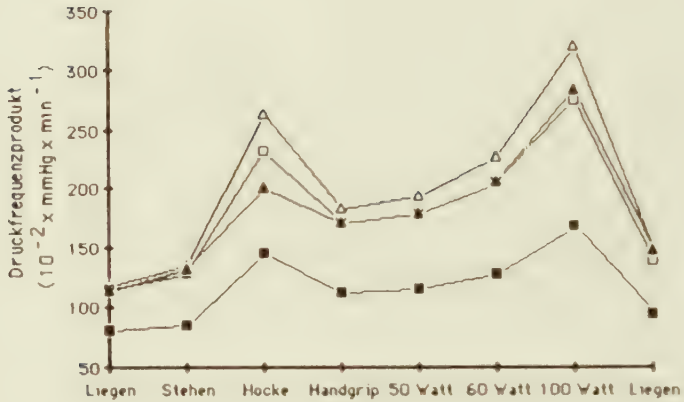
nach 5 Min Liegen vor körperlicher Belastung, nach 5 Min Stehen, während isometrischer Belastung über 2 Min durch Skihocke und Handgrip, während ergometrischer Belastung mit 50, 60 und 100 Watt und nach 5 Min Liegen nach körperlicher Belastung vor (□) und während (■) der Therapie mit dem Betarezeptorenblocker Atenolol bzw vor (△) und während (▲) der Therapie mit dem Diuretikum Hydrochlorothiazid

Abbildung 5



nach 5 Min. Liegen vor körperlicher Belastung, nach 5 Min. Stehen, während isometrischer Belastung über 2 Min. durch Skihocke und Handgrip, während ergometrischer Belastung mit 50, 60 und 100 Watt und nach 5 Min. Liegen nach körperlicher Belastung vor (□) und während (■) der Therapie mit dem Betarezeptorenblocker Atenolol bzw. vor (△) und während (▲) der Therapie mit dem Diuretikum Hydrochlorothiazid

Abbildung 6



Druckfrequenzprodukt

nach 5 Min Liegen vor körperlicher Belastung, nach 5 Min Stehen, während isometrischer Belastung über 2 Min durch Skihocke und Handgrip, während ergometrischer Belastung mit 50, 60 und 100 Watt und nach 5 Min Liegen nach körperlicher Belastung vor (□) und während (■) der Therapie mit dem Betarezeptorenblocker Atenolol bzw vor (△) und während (▲) der Therapie mit dem Diuretikum Hydrochlorothiazid

Die Betarezeptorenblocker-Therapie erniedrigte das Druckfrequenzprodukt um $-35 \pm 17 \times 10^{-2}$ gegenüber $-5 \pm 23 \times 10^{-2}$ Schläge $\times \text{min}^{-1} \times \text{mmHg}$ unter Diuretika-Therapie. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,0005$).

3.4. ORTHOSTASEVERSUCH (Tab. 4, Seite 26)

Während der fünfminütigen Orthostase änderten sich weder der Blutdruck noch die Herzfrequenz in den beiden Behandlungsgruppen wesentlich. Deshalb werden in der vorliegenden Arbeit nur die Werte nach einer halben Minute und die Werte am Ende des Versuchs nach fünf Minuten zum Vergleich der beiden Medikamente dargestellt.

Systolischer Blutdruck (Abb. 2, Seite 19):

Vor Therapiebeginn waren die Ausgangswerte des systolischen Blutdrucks im Stehen weder nach einer halben Minute (156 ± 15 in der Betarezeptorenblockergruppe und $166 \pm 17 \text{ mmHg}$ in der Diuretikagruppe), noch nach fünf Minuten (156 ± 13 in der Betarezeptorenblockergruppe und $167 \pm 23 \text{ mmHg}$ in der Diuretikagruppe) signifikant unterschiedlich.

Die antihypertensive Behandlung führte zu keinem Meßzeitpunkt innerhalb des 5-minütigen Stehversuches zu einer signifikant unterschiedlichen Blutdrucksenkung. Sie betrug nach einer halben Minute -19 ± 17 (BB) bzw. $-26 \pm 16 \text{ mmHg}$ (D), nach fünf Minuten -18 ± 13 (BB) bzw. $-20 \pm 16 \text{ mmHg}$ (D).

TABELLE 4 MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN DES SYSTOLISCHEN UND DIASTOLISCHEN BLUTDRUCKS, DES ARTERIELLEN MITTELDRUCKS, DER HERZFREQUENZ UND DES DRUCKFREQÜENZPRODUKTS (DFP) NACH 1/2 UND 5 MINUTEN ORTHOSTATISCHER BELASTUNG JEWEILS VOR UND UNTER THERAPIE MIT BETAREZEPTORENBLOCKER (BB) BZW. DIURETIKUM (D)

		1/2 Min.			5 Minuten				
		vor	Th.	unter Th.	Δ	vor	Th.	unter Th.	Δ
Systol. Druck mmHg	BB	156 $\pm$ 15	n.s.	137 $\pm$ 17	- 19 $\pm$ 17 n.s.	156 $\pm$ 13	n.s.	138 $\pm$ 15	- 18 $\pm$ 13 n.s.
	D	166 $\pm$ 17		140 $\pm$ 19	- 26 $\pm$ 18	167 $\pm$ 23		147 $\pm$ 17	- 20 $\pm$ 16
Diastol. Druck mmHg	BB	109 $\pm$ 6	n.s.	96 $\pm$ 8	- 13 $\pm$ 7 n.s.	110 $\pm$ 7	n.s.	94 $\pm$ 8	- 16 $\pm$ 9 n.s.
	D	111 $\pm$ 11		98 $\pm$ 6	- 13 $\pm$ 7	112 $\pm$ 7		101 $\pm$ 10	- 11 $\pm$ 9
Art. Mittel- druck mmHg	BB	124 $\pm$ 13	n.s.	110 $\pm$ 10	- 14 $\pm$ 11 n.s.	125 $\pm$ 8	n.s.	109 $\pm$ 10	- 16 $\pm$ 10 n.s.
	D	130 $\pm$ 11		112 $\pm$ 9	- 18 $\pm$ 14	130 $\pm$ 10		116 $\pm$ 11	- 14 $\pm$ 8
Herzfrequenz Schläge x min ⁻¹	BB	83 $\pm$ 8	n.s.	61 $\pm$ 8	- 22 $\pm$ 8 ***	82 $\pm$ 11	n.s.	62 $\pm$ 9	- 20 $\pm$ 7 ***
	D	85 $\pm$ 12		96 $\pm$ 18	+ 11 $\pm$ 9	81 $\pm$ 12		90 $\pm$ 11	+ 9 $\pm$ 12
DFP 10 ⁻² Schläge x min ⁻¹ x mmHg	BB	129 $\pm$ 22	n.s.	83 $\pm$ 13,1	- 46 $\pm$ 21 ***	128 $\pm$ 20	n.s.	85 $\pm$ 13	- 43 $\pm$ 18 ***
	D	140 $\pm$ 22		134 $\pm$ 28,1	- 6 $\pm$ 27	135 $\pm$ 29		132 $\pm$ 21	- 3 $\pm$ 29 ***

*p < 0,05
**p < 0,005
***p < 0,0005

Diastolischer Blutdruck (Abb. 3, Seite 20):

Vor Therapiebeginn zeigten die Ausgangswerte des diastolischen Blutdrucks während der Orthostase ebenfalls weder nach einer halben Minute (109 ± 6 (BB) bzw. 111 ± 11 mmHg (D)) noch nach fünf Minuten (110 ± 7 (BB) bzw. 112 ± 7 mmHg (D)) einen signifikanten Unterschied in den beiden Behandlungsgruppen.

Auch die relative Blutdrucksenkung war zu keinem der Meßzeitpunkte unter den beiden Therapien signifikant unterschiedlich. Sie betrug nach einer halben Minute in beiden Behandlungsgruppen -13 ± 7 , nach fünf Minuten in der Betarezeptorblockergruppe -16 ± 9 und in der Diuretika-gruppe -11 ± 9 mmHg.

Arterieller Mitteldruck (Abb. 4, Seite 22):

Vor Therapiebeginn betrugen die Ausgangswerte des arteriellen Mitteldrucks nach einer halben Minute im Stehen 124 ± 13 (BB) bzw. 130 ± 11 mmHg (D), nach fünf Minuten 125 ± 8 (BB) bzw. 130 ± 10 mmHg (D). Zu keinem Meßzeitpunkt waren die Ausgangswerte signifikant unterschiedlich.

Die relative Senkung der arteriellen Mitteldrucke zeigte zu keinem Zeitpunkt des Stehversuches einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen. Nach einer halben Minute wurde der arterielle Mitteldruck um -14 ± 11 mmHg (BB) bzw. um -18 ± 14 mmHg (D) und nach fünf Minuten um -16 ± 10 mmHg (BB) bzw. -14 ± 8 mmHg (D) erniedrigt.

Herzfrequenz (Abb 5, Seite 23)

Vor Therapiebeginn betrug die Herzfrequenz nach einer halben Minute 83 ± 6 (BB) und 85 ± 12 (D), nach fünf Minuten 82 ± 11 (BB) und 81 ± 12 Schläge / min (D). Die Differenzen zwischen den beiden Behandlungsgruppen waren zu keinem Meßzeitpunkt signifikant.

Unter Betarezeptorenblocker-Therapie wurden die Ausgangswerte nach einer halben Minute um -22 ± 8 und nach fünf Minuten um -20 ± 7 Schläge/min gesenkt, während die Herzfrequenz unter Diuretika-Therapie nach einer halben Minute um $+11 \pm 9$ und nach fünf Minuten um $+9 \pm 12$ Schläge/min anstieg. Diese Unterschiede der Betarezeptorenblocker- und Diuretika-Therapie waren statistisch signifikant ($p < 0,0005$).

Druckfrequenzprodukt (Abb 6, Seite 24)

Vor Therapiebeginn waren die Ausgangswerte weder nach einer halben Minute mit $129 \pm 22 \times 10^{-2}$ (BB) und $140 \pm 22 \times 10^{-2}$ (D), noch nach fünf Minuten mit $128 \pm 20 \times 10^{-2}$ (BB) und $135 \pm 29 \times 10^{-2}$ Schläge $\times$ min $^{-1}$ $\times$ mmHg (D) in beiden Behandlungsgruppen signifikant verschieden.

Unter Betarezeptorenblocker-Therapie wurde das Druckfrequenzprodukt sowohl nach einer halben Minute ($-46 \pm 21 \times 10^{-2}$) als auch nach fünf Minuten ($-43 \pm 18 \times 10^{-2}$) signifikant stärker gesenkt als unter der Diuretika-Therapie ($-6 \pm 27 \times 10^{-2}$ bzw. $-3 \pm 29 \times 10^{-2}$ Schläge $\times$ min $^{-1}$ $\times$ mmHg, $p < 0,0005$).

3.5. ISOMETRISCHE BELASTUNG

3.5.1. Handgripversuch (Tab. 5, Seiten 30 und 31)

Systolischer Blutdruck (Abb. 2, Seite 19)

Vor Therapiebeginn betrugen die Ausgangswerte nach einer halben Minute 178 ± 15 (BB) bzw. 196 ± 28 (D) ($p < 0,05$), nach einer Minute 183 ± 15 (BB) bzw. 197 ± 27 (D) (n.s.), nach eineinhalb Minuten 189 ± 13 (BB) bzw. 200 ± 25 (D) (n.s.) und nach zwei Minuten 192 ± 14 (BB) bzw. 207 ± 24 mmHg (D) ($p < 0,05$)

Die antihypertensive Behandlung führte in beiden Gruppen über die gesamte Dauer des Versuchs zu keiner signifikant unterschiedlichen relativen Blutdrucksenkung. Sie betrug nach einer halben Minute -24 ± 16 (BB) bzw. -26 ± 30 (D), nach einer Minute -25 ± 17 (BB) bzw. -24 ± 24 (D), nach eineinhalb Minuten -29 ± 14 (BB) bzw. -26 ± 24 (D) und nach zwei Minuten -26 ± 22 (BB) bzw. -28 ± 24 mmHg (D).

Diastolischer Blutdruck (Abb. 3, Seite 20):

Vor Therapiebeginn zeigten die Ausgangswerte des diastolischen Blutdrucks über die gesamte Dauer des Versuchs keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Sie betrugen nach einer halben Minute 121 ± 6 (BB) bzw. 121 ± 9 (D), nach einer Minute 123 ± 7 (BB) bzw. 125 ± 10 (D), nach eineinhalb Minuten 127 ± 8 (BB) bzw. 129 ± 11 (D) und nach zwei Minuten 130 ± 9 (BB) bzw. 132 ± 10 mmHg (D).

TABELLE 5 MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN DES SYSTOLISCHEN UND DIASTOLISCHEN BLUTDRUCKS, DES ARTERIELLEN MITTELDRUCKS, DER HERZFREQUENZ UND DES DRUCKFREQENZPRODUKTS (DFP) NACH 1/2, 1, 1 1/2 UND 2 MINUTEN ISOMETRISCHER BELASTUNG MIT DEM HANDGRIP, JEWEILS VOR UND UNTER THERAPIE MIT BETAREZEPTORENBLOCKER (BB) BZW. DIURETIKUM (D)

		1/2 Min.			1 Minute				
		vor	Th.	unter Th.	Δ	vor	Th.	unter Th.	Δ
Systol. Druck mmHg	BB	178 $\pm$ 15	*	154 $\pm$ 20	- 24 $\pm$ 16 n.s.	183 $\pm$ 15	n.s.	158 $\pm$ 20	- 25 $\pm$ 17 n.s.
	D	196 $\pm$ 28		170 $\pm$ 27	- 26 $\pm$ 30	197 $\pm$ 27		173 $\pm$ 24	- 24 $\pm$ 24
Diastol. Druck mmHg	BB	121 $\pm$ 6	n.s.	103 $\pm$ 10	- 18 $\pm$ 11 **	123 $\pm$ 7	n.s.	105 $\pm$ 11	- 18 $\pm$ 11 *
	D	121 $\pm$ 9		114 $\pm$ 10	- 7 $\pm$ 9	125 $\pm$ 10		116 $\pm$ 11	- 9 $\pm$ 10
Art. Mittel- druck mmHg	BB	140 $\pm$ 7	n.s.	120 $\pm$ 12	- 20 $\pm$ 12 n.s.	143 $\pm$ 8	n.s.	123 $\pm$ 13	- 20 $\pm$ 13 n.s.
	D	146 $\pm$ 12		133 $\pm$ 13	- 13 $\pm$ 14	149 $\pm$ 13		135 $\pm$ 13	- 14 $\pm$ 13
Herzfrequenz Schläge x min ⁻¹	BB	85 $\pm$ 14	n.s.	63 $\pm$ 10	- 22 $\pm$ 8 ***	86 $\pm$ 13	n.s.	66 $\pm$ 11	- 20 $\pm$ 7 ***
	D	83 $\pm$ 16		91 $\pm$ 13	+ 8 $\pm$ 16	83 $\pm$ 16		93 $\pm$ 15	+ 10 $\pm$ 13
DFP x 10 ⁻² Schläge x min ⁻¹ x mmHg	BB	150 $\pm$ 24	n.s.	97 $\pm$ 19	- 53 $\pm$ 19 **	157 $\pm$ 22	n.s.	104 $\pm$ 21	- 53 $\pm$ 19 ***
	D	165 $\pm$ 54		155 $\pm$ 34	- 10 $\pm$ 45	166 $\pm$ 52		161 $\pm$ 35	- 5 $\pm$ 32 ***

*p < 0,05

**p < 0,005

***p < 0,0005

TABELLE 5 Blatt 2

		1 1/2 Minuten			2 Minuten		
		vor Th.	unter Th.	Δ	vor Th.	unter Th.	Δ
Systol. Druck mmHg	BB	189 $\pm$ 13 n.s.	160 $\pm$ 18	- 29 $\pm$ 14 n.s.	192 $\pm$ 14 *	166 $\pm$ 20	- 26 $\pm$ 22 n.s.
	D	200 $\pm$ 25	174 $\pm$ 24	- 26 $\pm$ 24	207 $\pm$ 24	179 $\pm$ 23	- 28 $\pm$ 24
Diastol. Druck mmHg	BB	127 $\pm$ 8 n.s.	111 $\pm$ 8	- 16 $\pm$ 10 n.s.	130 $\pm$ 9 n.s.	114 $\pm$ 8	- 16 $\pm$ 11 n.s.
	D	129 $\pm$ 11	117 $\pm$ 9	- 12 $\pm$ 11	132 $\pm$ 10	121 $\pm$ 11	- 11 $\pm$ 10
Art. Mittel- druck mmHg	BB	148 $\pm$ 9 n.s.	128 $\pm$ 9	- 20 $\pm$ 11 n.s.	151 $\pm$ 10	132 $\pm$ 10	- 19 $\pm$ 14 n.s.
	D	153 $\pm$ 13	136 $\pm$ 11	- 17 $\pm$ 14	157 $\pm$ 12	141 $\pm$ 11	- 16 $\pm$ 14
Herzfrequenz Schläge x min ⁻²	BB	88 $\pm$ 13 n.s.	66 $\pm$ 11	- 22 $\pm$ 7 ***	88 $\pm$ 14 n.s.	67 $\pm$ 11	- 21 $\pm$ 7 ***
	D	86 $\pm$ 15	93 $\pm$ 12	+ 7 $\pm$ 13	88 $\pm$ 17	95 $\pm$ 13	+ 7 $\pm$ 14
DFP x 10 ⁻² Schläge x min ⁻¹ x mmHg	BB	166 $\pm$ 25 n.s.	105 $\pm$ 22	- 61 $\pm$ 17 ***	170 $\pm$ 29 n.s.	112 $\pm$ 21	- 58 $\pm$ 24 **
	D	173 $\pm$ 46	162 $\pm$ 29	- 11 $\pm$ 40	182 $\pm$ 49	170 $\pm$ 28	- 12 $\pm$ 42

*p < 0,05

**p < 0,005

***p < 0,0005

Unter Betarezeptorenblocker-Therapie wurden die Ausgangswerte zwar noch einer halben und einer Minute um jeweils -18 ± 11 , nach eineinhalb und zwei Minuten um -16 ± 10 bzw. ± 11 stärker gesenkt als unter der Diuretika-Therapie mit einer relativen Senkung noch einer halben Minute um -7 ± 9 , nach einer Minute von -9 ± 10 , nach eineinhalb Minuten von -12 ± 11 , und nach zwei Minuten -11 ± 10 mmHg betrug.

Jedoch war diese relative Senkung des diastolischen Blutdrucks zwischen Betarezeptorenblocker- und Diuretika-Therapie nur nach einer halben und einer Minute signifikant unterschiedlich, während nach eineinhalb und zwei Minuten kein signifikanter Unterschied mehr zwischen der Blutdrucksenkung unter Betarezeptorenblocker-Therapie und Diuretika-Therapie nachweisbar war.

Arterieller Mitteldruck (Abb. 4, Seite 22)

Vor Therapiebeginn betrug der arterielle Mitteldruck nach einer halben Minute 140 ± 7 (BB) bzw. 146 ± 12 (D), nach einer Minute 143 ± 8 (BB) bzw. 149 ± 13 (D), nach eineinhalb Minuten 148 ± 9 (BB) bzw. 153 ± 13 (D) und nach zwei Minuten 151 ± 10 (BB) bzw. 157 ± 12 mmHg (D). Dabei waren die Ausgangswerte des arteriellen Mitteldrucks zu keinem Meßzeitpunkt in den beiden Gruppen signifikant unterschiedlich.

Unter antihypertensiver Behandlung zeigte der Vergleich der relativen Senkung des arteriellen Mitteldrucks zu keinem Meßzeitpunkt einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungen. Sie betrug nach einer halben Minute -20 ± 12 (BB) bzw. -13 ± 14 (D), nach einer Minute -20 ± 13 (BB) bzw. -14 ± 13 (D), nach eineinhalb Minuten -20 ± 11 (BB) bzw. -17 ± 14 (D) und nach zwei Minuten -19 ± 14 (BB) bzw. -16 ± 14 mmHg (D).

Herzfrequenz (Abb 5, Seite 23):

Vor Therapiebeginn waren die Ausgangswerte der Herzfrequenz in beiden Behandlungsgruppen ohne signifikanten Unterschied. Sie betrugen nach einer halben Minute 85 ± 14 (BB) und 83 ± 16 (D), nach einer Minute 86 ± 13 (BB) und 83 ± 16 (D), nach eineinhalb Minuten 88 ± 13 (BB) und 86 ± 15 (D) und nach zwei Minuten 88 ± 14 (BB) und 88 ± 17 Schläge/min (D).

Unter den verglichenen Behandlungen waren die Herzfrequenz-Veränderungen während der gesamten Dauer des Versuchs signifikant unterschiedlich (jeweils $p < 0,0005$). Denn während sie unter Betarezeptorenblockade um -22 ± 8 (1/2 Minute), -20 ± 7 (1 Minute), -22 ± 7 (1 1/2 Minuten) und -21 ± 7 Schläge/min (2 Minuten) gesenkt wurde, stieg sie unter Diuretikatherapie um $+ 8 \pm 16$ (1/2 Minute), $+ 10 \pm 13$ (1 Minute), $+ 7 \pm 13$ (1 1/2 Minuten) und $+ 7 \pm 14$ Schläge/min (2 Minuten) an.

Druckfrequenzprodukt (Abb 6, Seite 24):

Vor Therapiebeginn betrug das Druckfrequenzprodukt unter der isometrischen Belastung mit dem Handgrip nach einer halben Minute 150 ± 24 (BB) und 165 ± 54 (D), nach einer Minute 157 ± 22 (BB) und 166 ± 52 (D), nach eineinhalb Minuten 166 ± 25 (BB) und 173 ± 46 (D) und nach zwei Minuten 170 ± 28 (BB) und $182 \pm 49 \times 10^{-2}$ Schläge $\times \text{min}^{-1} \times \text{mmHg}$ (D). Diese Ausgangswerte waren zu keinem Meßzeitpunkt in den beiden Behandlungsgruppen signifikant unterschiedlich.

Unter Betarezeptorenblocke-Therapie wurde das Druckfrequenzprodukt jeweils signifikant stärker als unter Diuretika-Therapie gesenkt ($p < 0,005$ bzw. $0,0005$):

nach einer halben Minute um -53 ± 19 (BB) gegenüber -10 ± 45 (D),
 nach einer Minute ebenfalls um -53 ± 19 (BB) gegenüber -5 ± 32 (D),
 nach eineinhalb Minuten um -61 ± 17 (BB) gegenüber -11 ± 40 (D) und
 nach zwei Minuten um -58 ± 24 (BB) gegenüber $-12 \pm 42 \times 10^{-2}$ Schläge
 $\times \text{min}^{-1} \times \text{mmHg}$ (D)

3.5.2 Skihocke (Tab. 6, Seiten 35 und 36)

Systolischer Blutdruck (Abb. 2, Seite 19)

Vor Therapiebeginn betrugen die Ausgangswerte des systolischen Blutdrucks unter der isometrischen Belastung durch die Skihocke nach einer halben Minute 195 ± 25 (BB) bzw. 211 ± 30 (D), nach einer Minute 206 ± 25 (BB) bzw. 228 ± 35 (D), nach eineinhalb Minuten 220 ± 22 (BB) bzw. 236 ± 26 (D) und nach zwei Minuten 229 ± 24 (BB) bzw. 246 ± 29 mmHg (D). Der Vergleich der beiden Behandlungsgruppen zeigte aber nur nach einer Minute einen signifikanten Unterschied dieser Ausgangswerte ($p < 0,05$). Alle übrigen Ausgangswerte waren in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Die antihypertensive Behandlung führte in beiden Patientenkollektiven über die gesamte Dauer des Versuchs zu keiner signifikant unterschiedlichen relativen Blutdrucksenkung. Sie betrug nach einer halben Minute -33 ± 25 (BB) bzw. -37 ± 26 (D), nach einer Minute -35 ± 30 (BB) bzw. -44 ± 28 (D), nach eineinhalb Minuten -40 ± 25 (BB) bzw. -50 ± 25 (D) und nach zwei Minuten -43 ± 28 (BB) bzw. -53 ± 30 mmHg (D).

Diastolischer Blutdruck (Abb. 3, Seite 20):

Vor Therapiebeginn waren die Ausgangswerte des diastolischen Blutdrucks zu allen Meßzeitpunkten nicht signifikant unterschiedlich. Sie betrugen nach einer halben Minute 128 ± 15 (BB) bzw. 134 ± 12 (D), nach

TABELLE 6

MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN DES SYSTOLISCHEN UND DIASTOLISCHEN BLUTDRUCKS, DES ARTERIELLEN MITTELDRUCKS, DER HERZFREQUENZ UND DES DRUCKFREQENZPRODUKTS (DFP) NACH 1/2, 1, 1 1/2 UND 2 MINUTEN ISOMETRISCHER BELASTUNG MIT DER SKIHOCKE, JEWEILS VOR UND UNTER THERAPIE MIT BETAREZEPTORBLOCKER (BB) BZW. DIURETIKUM (D)

		1/2 Minute			1 Minute				
		vor	Th.	unter Th.	Δ	vor	Th.	unter Th.	Δ
Systol. Druck mmHg	BB	195 $\pm$ 25 n.s.		162 $\pm$ 18	- 33 $\pm$ 25 n.s.	206 $\pm$ 25 *		171 $\pm$ 20	- 35 $\pm$ 30 n.s.
	D	211 $\pm$ 30		174 $\pm$ 28	- 37 $\pm$ 26	228 $\pm$ 35		184 $\pm$ 28	- 44 $\pm$ 28
Diastol. Druck mmHg	BB	128 $\pm$ 15 n.s.		110 $\pm$ 9	- 18 $\pm$ 11 n.s.	136 $\pm$ 16 n.s.		114 $\pm$ 9	- 22 $\pm$ 14 n.s.
	D	134 $\pm$ 12		118 $\pm$ 10	- 16 $\pm$ 13	141 $\pm$ 15		121 $\pm$ 9	- 20 $\pm$ 15
Art. Mittel- druck mmHg	BB	151 $\pm$ 17 n.s.		127 $\pm$ 11	- 24 $\pm$ 13 n.s.	159 $\pm$ 17 n.s.		133 $\pm$ 11	- 26 $\pm$ 16 n.s.
	D	160 $\pm$ 16		137 $\pm$ 14	- 23 $\pm$ 15	170 $\pm$ 20		142 $\pm$ 14	- 28 $\pm$ 17
Herzfrequenz Schläge x min ⁻¹	BB	97 $\pm$ 11 n.s.		70 $\pm$ 8	- 27 $\pm$ 8 ***	99 $\pm$ 13 n.s.		73 $\pm$ 10	- 26 $\pm$ 9 ***
	D	98 $\pm$ 15		99 $\pm$ 11	+ 1 $\pm$ 10	102 $\pm$ 13		101 $\pm$ 10	- 1 $\pm$ 10
DFP x 10 ⁻² Schläge x min ⁻¹ x mmHg	BB	190 $\pm$ 32 n.s.		113 $\pm$ 19	- 77 $\pm$ 27 **	203 $\pm$ 35 *		125 $\pm$ 20	- 78 $\pm$ 33 *
	D	210 $\pm$ 56		172 $\pm$ 36	- 38 $\pm$ 38	234 $\pm$ 57		187 $\pm$ 41	- 47 $\pm$ 39

*p < 0,05

**p < 0,005

***p < 0,0005

TABELLE 6 Blatt 2

		1 1/2 Minuten			2 Minuten		
		vor Th.	unter Th.	Δ	vor Th.	unter Th.	Δ
Systol. Druck mmHg	BB	220 $\pm$ 22 n.s.	180 $\pm$ 20	- 40 $\pm$ 25 n.s.	229 $\pm$ 24 n.s.	186 $\pm$ 25	- 43 $\pm$ 28 n.s.
	D	236 $\pm$ 26	186 $\pm$ 25	- 50 $\pm$ 25	246 $\pm$ 29	193 $\pm$ 27	- 53 $\pm$ 30
Diastol. Druck mmHg	BB	141 $\pm$ 16 n.s.	118 $\pm$ 9	- 23 $\pm$ 15 n.s.	141 $\pm$ 16 n.s.	120 $\pm$ 16	- 21 $\pm$ 18 n.s.
	D	145 $\pm$ 13	126 $\pm$ 10	- 19 $\pm$ 15	151 $\pm$ 14	130 $\pm$ 11	- 21 $\pm$ 16
Art. Mittel- druck mmHg	BB	167 $\pm$ 16 n.s.	139 $\pm$ 12	- 28 $\pm$ 16 n.s.	170 $\pm$ 15 *	142 $\pm$ 18	- 28 $\pm$ 17 n.s.
	D	175 $\pm$ 14	146 $\pm$ 13	- 29 $\pm$ 15	182 $\pm$ 16	151 $\pm$ 15	- 31 $\pm$ 19
Herzfrequenz Schläge x min ⁻¹	BB	103 $\pm$ 14 n.s.	75 $\pm$ 11	- 28 $\pm$ 11 ***	101 $\pm$ 16 n.s.	74 $\pm$ 15	- 27 $\pm$ 10 ***
	D	106 $\pm$ 17	103 $\pm$ 10	- 3 $\pm$ 13	106 $\pm$ 19	103 $\pm$ 12	- 3 $\pm$ 15
DFP x 10 ⁻² Schläge x min ⁻¹ x mmHg	BB	226 $\pm$ 41 n.s.	134 $\pm$ 23	- 92 $\pm$ 38 *	231 $\pm$ 48 n.s.	145 $\pm$ 42	- 86 $\pm$ 39 n.s.
	D	251 $\pm$ 59	193 $\pm$ 37	- 58 $\pm$ 42	263 $\pm$ 68	200 $\pm$ 41	- 63 $\pm$ 55

*p < 0,05

**p < 0,005

***p < 0,0005

einer Minute 136 ± 16 (BB) bzw. 141 ± 15 (D), nach eineinhalb Minuten 141 ± 16 (BB) bzw. 145 ± 13 (D) und nach zwei Minuten 141 ± 16 (BB) bzw. 151 ± 14 mmHg (D).

Der Vergleich der relativen Blutdrucksenkung ergab über die gesamte Dauer des Versuchs keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapien. Nach einer halben Minute wurde der diastolische Blutdruck um -18 ± 11 (BB) gegenüber -16 ± 13 (D), nach einer Minute um -22 ± 14 (BB) gegenüber -20 ± 15 (D), nach eineinhalb Minuten um -23 ± 15 (BB) gegenüber -19 ± 15 (D) und nach zwei Minuten unter beiden Therapien um -21 ± 18 (BB) bzw. ± 16 mmHg (D) gesenkt.

Arterieller Mitteldruck (Abb. 4, Seite 22):

Vor Therapiebeginn betrug der arterielle Mitteldruck unter der isometrischen Belastung mit der Skihocke nach einer halben Minute 151 ± 17 (BB) und 160 ± 16 (D), nach einer Minute 159 ± 17 (BB) und 170 ± 20 (D), nach eineinhalb Minuten 167 ± 16 (BB) und 175 ± 14 (D) und nach zwei Minuten 170 ± 15 (BB) und 182 ± 16 mmHg (D). Diese Ausgangswerte waren zu keinem Zeitpunkt des Versuchs signifikant unterschiedlich.

Unter der antihypertensiven Behandlung zeigte sich zu keinem der vier Meßzeitpunkte eine signifikant unterschiedliche relative Blutdrucksenkung in den beiden Behandlungsgruppen. Sie betrug nach einer halben Minute -24 ± 13 (BB) gegenüber -23 ± 15 (D), nach einer Minute -26 ± 16 (BB) gegenüber -28 ± 17 (D), nach eineinhalb Minuten -28 ± 16 (BB) gegenüber -29 ± 15 (D) und nach zwei Minuten -26 ± 17 (BB) gegenüber -31 ± 19 mmHg (D).

Herzfrequenz (Abb 5, Seite 23)

Vor Therapiebeginn war die Herzfrequenz zu keinem der vier Meßzeitpunkte in den beiden Behandlungsgruppen signifikant unterschiedlich. Sie betrug nach einer halben Minute 97 ± 11 (BB) und 98 ± 15 (D), nach einer Minute 99 ± 13 (BB) und 102 ± 13 (D), nach eineinhalb Minuten 103 ± 14 (BB) und 106 ± 17 (D) und nach zwei Minuten 101 ± 16 (BB) und 106 ± 19 Schläge/min (D).

Unter Betarezeptorenblocker-Therapie wurden diese Ausgangswerte nach einer halben Minute um -27 ± 8 , nach einer Minute um -26 ± 9 , nach eineinhalb Minuten um -28 ± 11 und nach zwei Minuten um -27 ± 10 Schläge/min gesenkt, während sie unter Diuretika-Therapie nach einer halben Minute um $+1 \pm 10$ anstieg, nach einer Minute um -1 ± 10 , nach eineinhalb und zwei Minuten um jeweils -3 ± 13 (1 1/2 Minuten) bzw. ± 15 (2 Minuten) Schläge/min abfiel. Diese Unterschiede zwischen Betarezeptorenblocker- und Diuretika-Therapie waren jeweils signifikant ($p < 0,0005$).

Druckfrequenzprodukt (Abb 6, Seite 24)

Vor Therapiebeginn war nur der Ausgangswert nach einer Minute in der Betarezeptorenblockergruppe mit 203 ± 35 gegenüber $234 \pm 57 \times 10^{-2}$ Schläge $\times \text{min}^{-1} \times \text{mmHg}$ in der Diuretikagruppe signifikant unterschiedlich ($p < 0,05$). Zu allen übrigen Meßzeitpunkten waren die Ausgangswerte in den beiden Gruppen ohne signifikanten Unterschied. Sie betrugen nach einer halben Minute 190 ± 32 (BB) bzw. 210 ± 56 (D), nach eineinhalb Minuten 226 ± 41 (BB) bzw. 251 ± 59 (D) und nach zwei Minuten 231 ± 48 (BB) bzw. $263 \pm 68 \times 10^{-2}$ Schläge $\times \text{min}^{-1} \times \text{mmHg}$ (D).

Unter Betarezeptorenblocker-Therapie wurde das Druckfrequenzprodukt jeweils stärker um -77 ± 27 (1/2 Minute), um -78 ± 33 (1 Minute), um -92 ± 38 (1 1/2 Minuten) und um $-86 \pm 39 \times 10^{-2}$ Schläge $\times \text{min}^{-1} \times \text{mmHg}$ (2 Minuten) gesenkt als unter Diuretika-Therapie mit -38 ± 38 (1/2 Minute), -47 ± 39 (1 Minute), -58 ± 42 (1 1/2 Minuten) und $-63 \pm 55 \times 10^{-2}$ Schläge $\times \text{min}^{-1} \times \text{mmHg}$ (2 Minuten). Vergleicht man die relative Senkung des Druckfrequenzproduktes in den beiden Behandlungsgruppen, so waren diese Relativwerte nur in den ersten eineinhalb Minuten unter den beiden Therapien signifikant unterschiedlich. Nach zwei Minuten war kein signifikanter Unterschied mehr feststellbar.

3.6. DYNAMISCHE BELASTUNG

3.6.1. Ergometrie (Tab. 7, Seiten 40, 41 und 42)

Systolischer Blutdruck (Abb. 2, Seite 19):

Vor Therapiebeginn lagen die Ausgangswerte des systolischen Blutdrucks unter dynamischer Ergometerbelastung in der Betarezeptorenblockergruppe mit 177 ± 15 (50 W), 188 ± 16 (60 W), 194 ± 17 (70 W), 199 ± 20 (80 W), 205 ± 20 (90 W) und 213 ± 21 mmHg (100 W) jeweils niedriger als in der Diuretikagruppe mit 166 ± 25 (50 W), 200 ± 27 (60 W), 217 ± 29 (70 W), 223 ± 29 (80 W), 229 ± 30 (90 W) und 236 ± 31 mmHg (100 W). Statistisch signifikant unterschiedlich waren diese Ausgangswerte allerdings erst ab der 70-Watt-Stufe.

Vergleicht man die Relativwerte der Blutdrucksenkung unter antihypertensiver Behandlung in den beiden Gruppen, so zeigte sich auf allen Watt-Stufen eine stärkere Senkung unter Betarezeptorenblocker-Therapie gegenüber der Diuretika-Therapie:

TABELLE 7 MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN DES SYSTOLISCHEN UND DIASTOLISCHEN BLUTDRUCKS, DES ARTERIELLEN MITTELDRUCKS, DER HERZFREQUENZ UND DES DRUCKFREQUENZPRODUKTS (DFP) UNTER DYNAMISCHER ERGOMETERBELASTUNG VON 50 W, 60 W, 70 W, 80 W, 90 W UND 100 W, JEWEILS VOR UND UNTER THERAPIE MIT BETAREZEPTORBLOCKER (BB) BZW. DIURETIKUM (D)

		50 Watt				60 Watt			
		vor	Th.	unter Th.		vor	Th.	unter Th.	
Systol. Druck mmHg	BB	177 ± 15		146 ± 12	- 31 ± 13	188 ± 16		152 ± 14	- 36 ± 13
	D	186 ± 25	n.s.	165 ± 23	- 21 ± 16	200 ± 27	n.s.	175 ± 25	- 25 ± 21
Diastol. Druck mmHg	BB	111 ± 8	*	96 ± 9	- 15 ± 5	112 ± 9	*	96 ± 9	- 16 ± 6
	D	117 ± 9		104 ± 10	- 13 ± 8	117 ± 8		105 ± 11	- 12 ± 8
Art. Mittel- druck mmHg	BB	133 ± 8	*	113 ± 8	- 20 ± 5	137 ± 8	*	115 ± 9	- 22 ± 7
	D	140 ± 12		124 ± 12	- 16 ± 9	145 ± 12		129 ± 13	- 16 ± 10
Herzfrequenz Schläge x min ⁻¹	BB	100 ± 12	n.s.	78 ± 10	- 22 ± 8	108 ± 13	n.s.	83 ± 11	- 25 ± 10
	D	103 ± 13		108 ± 12	+ 5 ± 11	111 ± 11		115 ± 11	+ 4 ± 8
DFP x 10 ⁻² Schläge x min ⁻² x mmHg	BB	178 ± 25		115 ± 17	- 63 ± 21	204 ± 32		127 ± 23	- 77 ± 25
	D	193 ± 39	n.s.	178 ± 31	- 15 ± 24	226 ± 42	n.s.	204 ± 33	- 22 ± 31

*p < 0,05

**p < 0,005

***p < 0,0005

TABELLE 7 Blatt 2

		70 Watt			80 Watt		
		vor Th.	unter Th.	Δ	vor Th.	unter Th.	Δ
Systol. Druck mmHg	BB	194 $\pm$ 17	157 $\pm$ 14	- 37 $\pm$ 14	199 $\pm$ 20	158 $\pm$ 17	- 41 $\pm$ 14
	D	217 $\pm$ 29	185 $\pm$ 27	- 32 $\pm$ 22	223 $\pm$ 29	192 $\pm$ 28	- 31 $\pm$ 24
Diastol. Druck mmHg	BB	114 $\pm$ 9	96 $\pm$ 11	- 18 $\pm$ 4	114 $\pm$ 10	96 $\pm$ 9	- 18 $\pm$ 8
	D	119 $\pm$ 10	109 $\pm$ 13	- 10 $\pm$ 12	121 $\pm$ 10	111 $\pm$ 13	- 10 $\pm$ 10
Art. Mittel- druck mmHg	BB	141 $\pm$ 9	116 $\pm$ 10	- 25 $\pm$ 6	143 $\pm$ 11	117 $\pm$ 10	- 26 $\pm$ 7
	D	152 $\pm$ 14	134 $\pm$ 14	- 18 $\pm$ 12	155 $\pm$ 14	138 $\pm$ 13	- 17 $\pm$ 12
Herzfrequenz Schläge x min ⁻¹	BB	111 $\pm$ 14	88 $\pm$ 12	- 23 $\pm$ 13	116 $\pm$ 15	91 $\pm$ 12	- 25 $\pm$ 13
	D	118 $\pm$ 11	120 $\pm$ 12	+ 2 $\pm$ 8	123 $\pm$ 12	122 $\pm$ 19	- 1 $\pm$ 14
DFP x 10 ⁻² Schläge x min ⁻¹ x mmHg	BB	214 $\pm$ 34	138 $\pm$ 24	- 76 $\pm$ 29	232 $\pm$ 42	144 $\pm$ 25	- 88 $\pm$ 33
	D	257 $\pm$ 47	222 $\pm$ 39	- 35 $\pm$ 34	275 $\pm$ 52	232 $\pm$ 51	- 43 $\pm$ 42

*p < 0,05

**p < 0,005

***p < 0,0005

TABELLE 7 Blatt 3

		90 Watt			100 Watt		
		vor Th.	unter Th.	—	vor Th.	unter Th.	—
Systol. Druck mmHg	BB	205 ± 20 *	163 ± 17	- 42 ± 15 n.s.	213 ± 21 *	166 ± 17	- 47 ± 17 *
	D	229 ± 30	200 ± 29	- 29 ± 26	236 ± 31	207 ± 29	- 29 ± 25
Diastol. Druck mmHg	BB	117 ± 10 n.s.	97 ± 11	- 20 ± 8 *	118 ± 12 n.s.	99 ± 12	- 19 ± 8 *
	D	123 ± 10	113 ± 13	- 10 ± 11	124 ± 11	111 ± 14	- 13 ± 12
Art. Mittel- druck mmHg	BB	146 ± 11 *	119 ± 12	- 27 ± 9 *	150 ± 11 *	121 ± 11	- 29 ± 10 *
	D	158 ± 13	142 ± 15	- 16 ± 12	161 ± 14	143 ± 15	- 18 ± 12
Herzfrequenz Schläge x min ⁻¹	BB	123 ± 17 n.s.	96 ± 13	- 27 ± 15 ***	128 ± 18 n.s.	100 ± 14	- 28 ± 16 ***
	D	128 ± 12	130 ± 12	+ 2 ± 10	134 ± 12	136 ± 13	+ 2 ± 10
DFP x 10 ⁻² Schläge x min ⁻¹ x mmHg	BB	254 ± 51 *	156 ± 28	- 98 ± 39 ***	274 ± 56 *	167 ± 35	-107 ± 43 ***
	D	295 ± 54	261 ± 47	- 34 ± 48	318 ± 56	282 ± 53	- 36 ± 47

*p < 0,05

***p < 0,005

***p < 0,0005

um -31 ± 13 (BB) gegenüber -21 ± 16 (D) bei 50 W,
 um -36 ± 13 (BB) gegenüber -25 ± 21 (D) bei 60 W,
 um -37 ± 14 (BB) gegenüber -32 ± 22 (D) bei 70 W,
 um -41 ± 14 (BB) gegenüber -31 ± 24 (D) bei 80 W,
 um -42 ± 15 (BB) gegenüber -29 ± 26 (D) bei 90 W,
 um -47 ± 17 (BB) gegenüber -29 ± 25 mmHg (D) bei 100 W

Die relative Blutdrucksenkung unter den beiden Antihypertensiva war aber nur auf der 100-Watt-Stufe signifikant unterschiedlich ($p < 0,05$)

Diastolischer Blutdruck (Abb. 3, Seite 20):

Vor Therapiebeginn lagen die Ausgangswerte des diastolischen Blutdrucks ebenfalls in der Behandlungsgruppe der Betarezeptorenblocker mit 111 ± 8 (50 W), 112 ± 9 (60 W), 114 ± 9 (70 W), 114 ± 10 (80 W), 117 ± 10 (90 W) und 118 ± 12 mmHg (100 W) jeweils niedriger als in der Diuretikagruppe mit 117 ± 9 (50 W), 117 ± 8 (60 W), 119 ± 10 (70 W), 121 ± 10 (80 W), 123 ± 10 (90 W) und 124 ± 11 mmHg (100 W). Auf der 50-, 60- und 80-Watt-Stufe war dieser Unterschied statistisch signifikant ($p < 0,05$)

Vergleicht man die relative Blutdrucksenkung unter den beiden Therapien, so wurde der diastolische Blutdruck über die gesamte Dauer des Versuchs unter Betarezeptorenblockade stärker gesenkt als durch das Diuretikum:

um -15 ± 5 (BB) gegenüber -13 ± 8 (D) bei 50 W,
 um -16 ± 6 (BB) gegenüber -12 ± 8 (D) bei 60 W,
 um -18 ± 4 (BB) gegenüber -10 ± 12 (D) bei 70 W,
 um -18 ± 8 (BB) gegenüber -10 ± 10 (D) bei 80 W,
 um -20 ± 8 (BB) gegenüber -10 ± 11 (D) bei 90 W,
 um -19 ± 8 (BB) gegenüber -13 ± 12 mmHg (D) bei 100 W.

Jedoch war die Senkung des diastolischen Blutdrucks bei Vergleich der beiden Behandlungsgruppen erst ab der 70-Watt-Stufe signifikant unterschiedlich ($p < 0,05$)

Arterieller Mitteldruck (Abb 4, Seite 22)

Vor Therapiebeginn waren die Ausgangswerte der Betarezeptorenblockerggruppe mit 133 ± 8 (50 W), 137 ± 8 (60 W), 141 ± 9 (70 W), 143 ± 11 (80 W), 146 ± 11 (90 W) und 150 ± 11 mmHg (100 W) jeweils niedriger als in der Diuretikagruppe mit 140 ± 12 (50 W), 145 ± 12 (60 W), 152 ± 14 (70 W), 155 ± 14 (80 W), 158 ± 13 (90 W) und 161 ± 14 mmHg (100 W). Der Vergleich dieser Ausgangswerte zeigt für alle Watt-Stufen einen statistisch signifikanten Unterschied.

Unter der antihypertensiven Behandlung mit dem Betarezeptorenblocker wurde der arterielle Mitteldruck auf allen Leistungsstufen stärker gesenkt als unter Diuretika-Therapie:

- um -20 ± 5 (BB) gegenüber -16 ± 9 (D) bei 50 W,
- um -22 ± 7 (BB) gegenüber -16 ± 10 (D) bei 60 W,
- um -25 ± 6 (BB) gegenüber -18 ± 12 (D) bei 70 W,
- um -26 ± 7 (BB) gegenüber -17 ± 12 (D) bei 80 W,
- um -27 ± 9 (BB) gegenüber -16 ± 12 (D) bei 90 W,
- um -29 ± 10 (BB) gegenüber -18 ± 12 mmHg (D) bei 100 W.

Auf der 60-, 80-, 90- und 100-Watt-Stufe war der Unterschied in der Drucksenkung durch die beiden Antihypertensiva statistisch signifikant ($p < 0,05$)

Herzfrequenz (Abb. 5, Seite 23):

Vor Therapiebeginn waren die Ausgangswerte in beiden Behandlungsgruppen auf allen Watt-Stufen nicht signifikant unterschiedlich. Sie betrugen in der Betarezeptorenblockergruppe 100 ± 12 (50 W), 108 ± 13 (60 W), 111 ± 14 (70 W), 116 ± 15 (80 W), 123 ± 17 (90 W) und 128 ± 18 Schläge/min (100 W) und in der Diuretika-Gruppe 103 ± 13 (50 W), 111 ± 11 (60 W), 118 ± 11 (70 W), 123 ± 12 (80 W), 128 ± 12 (90 W) und 134 ± 12 Schläge/min (100 W).

Die jeweilige antihypertensive Behandlung führte zu einer unterschiedlichen Beeinflussung der Herzfrequenz in den beiden Therapiegruppen. Während unter Betarezeptorenblocker-Therapie die Herzfrequenz um -22 ± 8 (50 W), um -25 ± 10 (60 W), um -23 ± 13 (70 W), um -26 ± 7 (80 W), um -27 ± 15 (90 W) und um -28 ± 16 Schläge/min (100 W) gesenkt wurde, stieg sie unter Diuretika-Therapie um $+5 \pm 11$ (50 W), um $+4 \pm 6$ (60 W), um $+2 \pm 8$ (70 W) und um jeweils $+2 \pm 10$ (90 und 100 W) an bzw. wurde auf der 80-Watt-Stufe um -1 ± 14 Schläge/min gesenkt. Der Vergleich der Herzfrequenzänderungen zwischen den beiden Therapieformen zeigt auf allen Belastungsstufen signifikante Unterschiede (jeweils $p < 0,0005$).

Druckfrequenzprodukt (Abb. 6, Seite 24):

Vor Therapiebeginn betrugen die Ausgangswerte des Druckfrequenzproduktes in der Betarezeptorenblockergruppe 176 ± 25 (50 W), 204 ± 32 (60 W), 214 ± 34 (70 W), 232 ± 42 (80 W), 254 ± 51 (90 W) und $274 \pm 56 \times 10^{-2}$ Schläge $\times \text{min}^{-1} \times \text{mmHg}$ (100 W). In der Diuretika-Gruppe waren die Ausgangswerte jeweils höher: 193 ± 39 (50 W), 226 ± 42 (60 W), 257 ± 47 (70 W), 275 ± 52 (80 W), 295 ± 54 (90 W) und $318 \pm 56 \times 10^{-2}$.

Schläge $\times \text{min}^{-1} \times \text{mmHg}$ (100 W) Ab der 70-Watt-Stufe waren die Ausgangswerte statistisch signifikant unterschiedlich

Unter Betarezeptorenblocker-Therapie wurde das Druckfrequenzprodukt auf allen Leistungsstufen jeweils stärker gesenkt als unter Diuretika-Therapie:

um -63 ± 21 (BB) gegenüber -15 ± 24 (D) bei 50 W,
 um -77 ± 25 (BB) gegenüber -22 ± 31 (D) bei 60 W,
 um -76 ± 29 (BB) gegenüber -35 ± 34 (D) bei 70 W,
 um -88 ± 33 (BB) gegenüber -43 ± 42 (D) bei 80 W,
 um -98 ± 39 (BB) gegenüber -34 ± 48 (D) bei 90 W,
 um -107 ± 43 (BB) gegenüber $-36 \pm 47 \times 10^{-2}$ Schläge $\times \text{min}^{-1} \times \text{mmHg}$ (D) bei 100 W

Die Differenzen waren auf allen Watt-Stufen statistisch signifikant ($p < 0,005$ bzw. $< 0,0005$)

3.7 ERHOLUNGSPHASE NACH BELASTUNG (Tab. 8, Seite 47)

Systolischer Blutdruck (Abb. 2, Seite 19)

Vor Therapiebeginn war der systolische Blutdruck fünf Minuten nach Belastungsende in der Betarezeptorenblockergruppe mit 154 ± 12 niedriger als in der Diuretikagruppe mit 167 ± 21 mmHg ($p < 0,05$)

Unter antihypertensiver Behandlung zeigte der Vergleich der relativen Blutdrucksenkung (-19 ± 11 mmHg (BB) gegenüber -21 ± 11 mmHg (D)) keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Therapien

TABELLE 8 MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN DES SYSTOLISCHEN UND DIASTOLISCHEN BLUTDRUCKS, DES ARTERIELLEN MITTELDRUCKS, DER HERZFREQUENZ UND DES DRUCKFREQUENZPRODUKTS (DFP) IN DER ERHOLUNGSPHASE NACH BELASTUNG NACH 5 MINUTEN LIEGEN JEWEILS VOR UND UNTER THERAPIE MIT BETAREZEPTORENBLOCKER (BB) BZW. DIURETIKUM (D)

		vor Th.	unter Th.	$\triangle$
Systol. Druck mmHg	BB	154 $\pm$ 12 *	135 $\pm$ 14	- 19 $\pm$ 11 n.s.
	D	167 $\pm$ 21	146 $\pm$ 14	- 21 $\pm$ 11
Diastol. Druck mmHg	BB	99 $\pm$ 7 n.s.	86 $\pm$ 8	- 13 $\pm$ 6 n.s.
	D	102 $\pm$ 8	94 $\pm$ 10	- 8 $\pm$ 14
Art. Mittel- druck mmHg	BB	117 $\pm$ 7 *	102 $\pm$ 9	- 15 $\pm$ 6 n.s.
	D	124 $\pm$ 9	111 $\pm$ 9	- 13 $\pm$ 10
Herzfrequenz Schläge/min	BB	90 $\pm$ 9 n.s.	69 $\pm$ 13	- 21 $\pm$ 10 ***
	D	88 $\pm$ 11	101 $\pm$ 28	+ 13 $\pm$ 22
DFP $\times 10^{-2}$ Schläge $\times \text{min}^{-1} \times \text{mmHg}$	BB	138 $\pm$ 15 n.s.	94 $\pm$ 21	- 44 $\pm$ 15 ***
	D	147 $\pm$ 27	147 $\pm$ 38	$\pm$ 0 $\pm$ 34

* $p < 0,05$

** $p < 0,005$

*** $p < 0,0005$

Diastolischer Blutdruck (Abb 3, Seite 20).

Vor Therapiebeginn betrug der diastolische Blutdruck nach der Belastung in der Betarezeptorenblockergruppe 99 ± 7 , in der Diuretikagruppe 102 ± 8 mmHg. Diese Werte waren in beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Unter der jeweiligen antihypertensiven Therapie war die relative Blutdrucksenkung (-13 ± 6 mmHg (BB) bzw. -8 ± 14 mmHg (D)) in beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Arterieller Mitteldruck (Abb 4, Seite 22)

Der arterielle Mitteldruck betrug vor Therapiebeginn nach der Erholungsphase 117 ± 7 (BB) bzw. 124 ± 9 mmHg (D). Der Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Die relative Blutdrucksenkung unter antihypertensiver Therapie war jedoch mit -15 ± 6 mmHg (BB) gegenüber -13 ± 10 mmHg (D) in den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Herzfrequenz (Abb 5, Seite 23)

Vor Therapiebeginn lagen die Herzfrequenzen am Ende der 5-minütigen Erholung nach der Belastung bei 90 ± 9 Schlägen/min (BB) und 88 ± 11 Schlägen/min (D) (n.s.).

Unter Betarezeptorenblocker-Therapie wurde die Herzfrequenz dann um -21 ± 10 Schläge/min gesenkt, während sie unter Diuretika-Therapie um $+13 \pm 22$ Schläge/min anstieg ($p < 0,0005$).

Druckfrequenzprodukt (Abb. 6, Seite 24):

Vor Therapiebeginn betrug das Druckfrequenzprodukt 136 ± 15 (BB) bzw. $147 \pm 27 \times 10^{-2}$ Schläge $\times \text{min}^{-1} \times \text{mmHg}$ (D) (n.s.)

Durch die Betarezeptorenblocker-Therapie wurde das Druckfrequenzprodukt um $-44 \pm 15 \times 10^{-2}$ Schläge $\times \text{min}^{-1} \times \text{mmHg}$ gesenkt, während es unter Diuretika-Therapie unverändert blieb ($\pm 0 \pm 34 \times 10^{-2}$ Schläge $\times \text{min}^{-1} \times \text{mmHg}$). Im Vergleich der beiden Therapieformen ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,0005$).

3.8. MAXIMALE KÖRPERLICHE LEISTUNGSFÄHIGKEIT

UNTER DYNAMISCHER BELASTUNG

(Tab. 9, Seite 50)

Vor Therapiebeginn belasteten sich die Patienten der Betarezeptorenblockergruppe maximal bis $156,4 \pm 38,8$ W aus, während die Diuretika-gruppe maximal $141,4 \pm 38,6$ W erreichte. Die Ausgangswerte zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,05$).

Unter antihypertensiver Therapie nahm die maximal erreichte Wattzahl, als Ausdruck der maximalen körperlichen Leistungsfähigkeit, in beiden Behandlungskollektiven zu. In der Betarezeptorenblockergruppe stieg sie um $+5 \pm 21,8$ W auf $161,4 \pm 38,2$ W an, in der Diuretika-gruppe um $+17,9 \pm 30,9$ W auf $159,3 \pm 49,4$ W. Unter der antihypertensiven Therapie bestand nun kein Unterschied mehr zwischen Betarezeptorenblocker- und Diuretika-Therapie. Dagegen hatte die maximale Belastbarkeit unter Diuretika-Therapie signifikant zugenommen ($p < 0,05$), nicht aber unter Betarezeptorenblocker-Therapie.

TABELLE 9 MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN DER MAXIMALEN KÖRPERLICHEN LEISTUNGSFÄHIGKEIT VOR UND UNTER ANTIHYPERTENSIVER THERAPIE MIT BETAREZEPTORENBLOCKER (BB) BZW. DIURETIKUM (D)

Dynamische Belastung (W)			
	vor Therapie	unter Therapie	Δ
BB	156,4 $\pm$ 38,8	161,4 $\pm$ 38,2	+ 5 $\pm$ 21,8
	*a		
D	141,4 $\pm$ 38,6	*b 159,3 $\pm$ 49,4	+ 17,9 $\pm$ 30,9

* ^a $p = 0,05$ Betarezeptorenblocker/Diuretika (vor Behandlung)

* ^b $p < 0,05$ vor Behandlung / nach Behandlung (D)

3.9. BLUTZUCKERVERHALTEN

(Tab. 10, Seite 52)

Vor Therapiebeginn wurde vor den Belastungsuntersuchungen ein Blutzuckerwert in der Betarezeptorenblockergruppe von $99,6 \pm 24,5$ mg% und in der Diuretikagruppe von $83,9 \pm 9,5$ mg% gemessen. Diese Ausgangswerte des Blutzuckers waren nicht signifikant unterschiedlich. Nach der körperlichen Belastung sank der Blutzucker ohne Antihypertensiva in beiden Patientenkollektiven ab: In der Betarezeptorenblockergruppe auf $90,4 \pm 22,6$ mg% und in der Diuretikagruppe auf $77,5 \pm 7,9$ mg%. Die Blutzuckerunterschiede waren weder im Vergleich der beiden Therapiegruppen vor und nach Belastung noch zwischen den beiden Behandlungsgruppen signifikant unterschiedlich.

Im Vergleich zur therapiefreien Phase ($99,6 \pm 24,5$ mg%) sank der Blutzucker in Ruhe in der Betarezeptorenblockergruppe auf $86,2 \pm 7,4$ mg% ab, während er in der Diuretikagruppe von $83,9 \pm 9,5$ mg% (ohne Medikation) auf $101,4 \pm 24,5$ mg% (mit Medikation) anstieg. Nur der Blutzuckeranstieg in Ruhe unter Diuretikatherapie war statistisch signifikant ($p < 0,05$). Nach der körperlichen Belastung lag der Blutzucker unter Betarezeptorenblocker-Therapie bei $89,5 \pm 7,6$ mg% (vor Therapie $90,4 \pm 22,6$ mg%) und unter Diuretika-Therapie bei $107,0 \pm 19,7$ mg% (vor Therapie $77,5 \pm 7,9$ mg%). Der Blutzuckeranstieg war statistisch signifikant.

TABELLE 10 MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN DES BLUTZUCKERVERHALTENS (mg %) VOR UND UNTER DER THERAPIE MIT BETAREZEPTORENBLOCKER (BB) UND DIURETIKUM (D), JEWEILS VOR UND NACH BELASTUNG GEMESSEN

	vor Therapie		unter Therapie	
	vor Belastung	nach Belastung	vor Belastung	nach Belastung
Behandlungsgruppe (BB)	99,6 $\pm$ 24,5	90,4 $\pm$ 22,6	88,2 $\pm$ 7,4	89,5 $\pm$ 7,6
Behandlungsgruppe (D)	83,9 $\pm$ 9,5	77,5 $\pm$ 7,9	101,4 $\pm$ 24,5* ^a	107,0 $\pm$ 19,7* ^b

*^a $p < 0,05$ ohne/mit Medikation (vor Belastung)

*^b $p < 0,005$ ohne/mit Medikation (nach Belastung)

3.10. SUBJEKTIVE BESCHWERDEN

Während des Versuchsablaufes äußerten die Patienten folgende subjektive Beschwerden

3.10.1. Orthostase

Vor Therapiebeginn gaben in der Betarezeptorenblockergruppe zwei Patienten kurz nach dem Aufstehen leichten Schwindel an. Die Blutdruckmessung ergab dabei Werte von 135/112 bzw. 174/114 mmHg. In der Diuretikagruppe kam es bei drei Patienten zu leichtem Schwindel, wobei Blutdruckwerte von 152/110, 166/110 und 160/106 mmHg gemessen wurden.

Unter der Betarezeptorenblocker-Therapie klagte ein Patient sofort nach dem Aufstehen über geringen Schwindel und Druck im Kopf. Die Blutdruckmessung ergab einen Druck von 125/100 mmHg, die Herzfrequenz betrug 66/min. Unter der Diuretikatherapie mußte bei einem Patienten nach vier Minuten der Stehversuch abgebrochen werden, da bei ihm mit Blutdruckwerten von 142/103 mmHg und einer Herzfrequenz von 130/min eine asympathikotone orthostatische Dysregulation (Typ I nach Thulesius (65)) mit Schwindel, Schweißausbruch und flachem Puls auftrat.

3.10.2. Skihocke

Sowohl in der Betarezeptorenblockergruppe als auch in der Diuretikagruppe brach bei der Untersuchung vor Therapiebeginn jeweils ein Patient den Versuch wegen Knieschmerzen nach eineinhalb Minuten ab. Der Patient der Betarezeptorenblockergruppe führte die Beschwerden auf eine Verletzung des linken Knies und Unterschenkels zurück.

3.10.3 Ergometrie

Vor Therapiebeginn brachen zwei Patienten der Diuretikagruppe bei der Aufnahmeuntersuchung den Ergometrieversuch vorzeitig ab. Ein Patient klagte über Schmerzen im linken Unterschenkel und beendete deshalb die dynamische Belastung auf dem Fahrradergometer bei 120 W. Der zweite Patient konnte wegen starker Atemnot bei 80 W den Ergometrieversuch nicht fortführen.

Unter Diuretika-Therapie gab der zuletzt genannte Patient auf der 80-Watt-Stufe Herzbeschwerden an und mußte deshalb den Versuch abbrechen. Weder Lokalisation und Charakter des Schmerzes noch das Elektrokardiogramm deuteten bei diesem Patienten auf eine Ischämie oder eine andere kardiale Ursache dieser Beschwerden hin.

Unter Betarezeptorenblocker-Therapie mußte ein Patient den Versuch bei 120 W abbrechen, nachdem er über Taubheits- und Hitzegefühl in der rechten Gesichtshälfte klagte. Die Beschwerden gingen sofort nach Abbruch der Belastung zurück und traten in der anschließenden fünf-minütigen Beobachtungsphase nicht mehr auf.

4. DISKUSSION

4.1. PROBLEMSTELLUNG

Die im letzten Jahrzehnt vorgelegten Hypertonieinterventionsstudien haben den günstigen Einfluß der medikamentösen Blutdrucksenkung eindeutig belegt. Im einzelnen handelt es sich um die Veterans Administration Gemeinschaftsstudien I und II (76, 77), die United States Public Health Studie (74), die Hypertension Detection and Follow-up Program (HDFP) - Studie (33, 34), die Australische Studie zur milden Hypertonie (63) und die Studie des Medical Research Council (MRC, 52). In diesen Interventionsstudien wird die Gesamtmortalität und die Mortalität infolge kardiovaskulärer Erkrankungen um etwa 50% gesenkt. Besonders günstig ist der Einfluß der Therapie auf eine besonders charakteristische Hochdruckfolge: etwa zwei von drei tödlichen und nicht-tödlichen cerebrovaskulären Insulten können durch antihypertensive Langzeitbehandlung verhindert werden.

Heute ist unbestritten, daß antihypertensive Therapie die Prognose von Patienten mit erhöhten Blutdruck verbessert. Allerdings stellt sich bei dem großen Angebot an Antihypertensiva die Frage, ob einem bestimmten Medikament der Vorzug zu geben ist. Da die Betarezeptorenblocker und Diuretika seit langem einen festen Platz in der Hochdrucktherapie einnehmen, haben mehrere Studien in den letzten Jahren diese beiden Substanzgruppen - zum Teil in vergleichenden Studien - auf ihre Wirkungen und Nebenwirkungen untersucht (5, 16, 46, 47, 48, 78, 79). Dabei gelangte man zu teilweise unterschiedlichen Schlußfolgerungen.

Einige Autoren favorisieren die Diuretika aufgrund einer effektiveren Senkung und Kontrolle des Blutdrucks (79), ihrer günstigeren hemodynamischen Wirkungen (46, 47) oder auch unter dem Aspekt der niedrigeren Kosten (5). Andere Experten geben den Betarezeptorenblockern den Vorzug. So fanden Fagard et al. (16), daß die Betarezeptorenblocker einen stärkeren antihypertensiven Effekt zeigen. Demgegenüber gelangte die Veterans Administration Cooperative Study Group (78, 79) an einem größeren Patientenkollektiv und über eine längere Behandlungsdauer zum gegenteiligen Ergebnis.

Ein anderer Aspekt betrifft die metabolischen Nebenwirkungen der Antihypertensiva. So werden die Betarezeptorenblocker in letzter Zeit des öfteren den Diuretika vorgezogen, da man die negativen Auswirkungen der Diuretikatherapie auf den Glucose-, Kalium-, Harnsäure- und Lipoproteinstoffwechsel fürchtet (57, 64). Die Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group (56) sprach sogar von einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos unter diuretischer Therapie. Allerdings beobachteten Middeke et al. (54) in einer neueren Studie Fettstoffwechselstörungen auch unter Betarezeptorenblocker-Therapie. Während einer Langzeittherapie mit Atenolol stiegen die Triglyceride signifikant an, während das HDL-Cholesterin signifikant absank.

Seit April 1981 wurden mehrere placebo-kontrollierte, multizentrische Studien über die Sekundärprophylaxe nach akutem Myokardinfarkt vorgelegt (6, 28, 30, 37, 61). Sie zeigen, daß durch die Gabe eines Betarezeptorenblockers nach dem Herzinfarkt die Gesamtmortalität um 18 - 40%, die Häufigkeit von Reinfarkten um 12 - 41% und von plötzlichen Herztodesfällen um 45 - 52% reduziert werden können. Der Schluß lag nahe,

daß diese "kardioprotektive" Wirkung der Betarezeptorenblocker in der Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt auch in der Primärprophylaxe beim kardiovaskular gefährdeten Hypertoniker wirksam sein könnte

Zusammenfassend kann man heute davon ausgehen, daß sowohl Diuretika als auch Betarezeptorenblocker den Ruheblutdruck in etwa gleichen Maß senken (5, 19, 60) und daß sie zwar unterschiedliche, aber in ihrer Wertigkeit vergleichbare unerwünschte Wirkungen besitzen. Als ein zusätzliches differentialtherapeutisches Kriterium wurde in den letzten Jahren von mehreren Autoren die Senkung belastungs-induzierter Blutdruckanstiege genannt. Dabei geht man davon aus, daß der Hypertoniker nicht nur durch die Erhöhung seines Blutdrucks in Ruhe gefährdet sei, sondern besonders auch durch seine Blutdruckreaktion unter Belastung (18, 19, 23, 24, 40, 44, 60, 82, 83). Tatsächlich wird das Ausmaß der Belastungshypertonie oft unterschätzt. Zerkawy (83) konnte anhand der Blutdrucktelemetrie bei 20 Hypertonikern zeigen, daß während einer alltäglichen Belastung wie dem Treppensteigen der Blutdruck durchschnittlich bis auf Werte von 242/126 mmHg ansteigt. Deshalb wird heute von einem Antihypertensivum vielfach gefordert, daß es auch den Blutdruckanstieg des Hypertonikers unter Belastungsbedingungen senkt (19, 23, 24). Die vorliegende Studie hat sich deshalb zum Ziel gesetzt, den Einfluß von Betarezeptorenblockern und Diuretika auf den Blutdruck unter Belastungsbedingungen vergleichend zu untersuchen. Dabei wurden methodische Voraussetzungen erfüllt, die in früheren Arbeiten, die sich mit ähnlichen Problemstellungen befaßt haben, teilweise nicht genügend beachtet worden waren.

4.2. PATIENTEN UND METHODIK

Die vorliegende Untersuchung weist eine Reihe methodischer Vorteile auf

- 1 Im Gegensatz zu anderen Arbeiten (19, 23, 24), die den Einfluß eines Antihypertensivums durch eine intraindividuelle Cross-over-Verteilung verglichen, wurde eine randomisierte, interindividuelle Gegenüberstellung bevorzugt. Denn nach Neus et al (59) muß man auch bei physischen Belastungsformen mit einem Adaptationsphänomen rechnen.
- 2 Beide Patientenkollektive sind bezüglich ihrer Aufnahme- und Ausschlusskriterien klar definiert und unterschieden sich, wie Tabelle I (Seite 15) zeigt, vor Therapiebeginn nur in der maximalen dynamischen Leistungsfähigkeit, während alle übrigen Parameter in beiden Gruppen gleich sind.
- 3 Es werden äquieffektive Dosen verglichen. Denn der systolische Blutdruck wird im Liegen und Stehen durch beide Medikamente gleich stark gesenkt. Der diastolische Blutdruck zeigt lediglich im Liegen, nicht aber im Stehen einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapieformen.

Diese Voraussetzung war in einer Studie von Franz (23), der ebenfalls Betarezeptorenblocker und Diuretika in ihrer Wirkung auf den Belastungsblutdruck untersuchte, nicht erfüllt. Bei seinen Untersuchungen waren der systolische und diastolische Blutdruck in Ruhe, d.h. im Liegen, im Stehen und vor Ergometrie durch den Betarezeptorenblocker signifikant stärker gesenkt worden als durch das Diuretikum. Folglich war das Diuretikum auch unter Belastung weniger wirksam.

In der hier vorliegenden Arbeit wurde nach der Zuteilung der Patienten zu einer der beiden Behandlungsgruppen nach Zufallskriterien erstmals schon vor Therapiebeginn das Blutdruckverhalten unter orthostatischer, isometrischer und dynamischer Belastung untersucht. Dadurch wurde sichergestellt, daß sich die beiden untersuchten Patientenkollektive nicht schon in ihren Ausgangswerten unterschieden - ein Einwand, den Franz in einem veröffentlichten Vortrag (25) gegenüber einer früheren Arbeit (53) äußerte, die den hier vorgelegten Untersuchungen vorausging. In einer seiner Studien, die Betarezeptorenblocker, Diuretika und deren Kombination unter Belastungsbedingungen untersuchte (23), gab Franz zwar die Ausgangswerte einer Kontrollgruppe vor Behandlung an, jedoch wurden beide Behandlungsgruppen zusammengefaßt, so daß es nicht möglich ist, die Ausgangswerte für beide Kollektive getrennt auf ihre Gleichheit hin zu überprüfen.

4. Die vorliegenden Untersuchungen wurden frühestens 4 Monate, im Mittel etwa ein Jahr nach Therapiebeginn durchgeführt. Überblickt man die große Zahl der bisherigen Arbeiten, die die Wirksamkeit eines Medikamentes unter Belastungsbedingungen prüften, so fällt auf, daß den Untersuchungen meist nur kurze Behandlungszeiten von 1 - 6 Wochen vorausgingen (13, 19, 23, 32, 40, 41, 51, 62, 65). Die Akut- und Langzeitwirkungen der untersuchten Antihypertensiva unterscheiden sich aber (8, 49). Da die antihypertensive Behandlung eine Langzeittherapie darstellt, ist eine ausreichend lange Behandlungsdauer über mehrere Monate notwendig, um allgemeingültige Aussagen über Wirksamkeit und Nebenwirkungsrate dieser Medikamente machen zu können.

5 Nachdem bisher das Blutdruckverhalten entweder nur unter isometrischen (31, 32, 40, 51, 65, 66) oder nur unter dynamischen Belastungen (19, 23, 41, 55, 60) untersucht worden ist, bietet die vorliegende Studie den Vorteil, daß sie gleichzeitig isometrische und dynamische Belastungsformen am gleichen Patientengut prüft. Für die Untersuchung des Blutdrucks unter dynamischen Bedingungen wurde dabei das Fahrrädergometer verwendet und zum Vergleich der beiden Patientenkollektive der mittlere Leistungsbereich von 50 - 100 W herangezogen, der in etwa durchschnittlichen Alltagsbelastungen entspricht und geeignet ist, Blutdruckanstiege des Hypertonikers zu provozieren (18). Die Steigerung der Leistung um jeweils 10 W im Abstand von einer Minute ist zum einen geeignet, exzessive und damit gefährdende Blutdruckanstiege frühzeitig zu erkennen, um gegebenenfalls den Versuch abubrechen. Zum anderen ist der Abstand der Leistungsstufen genügend groß, um Veränderungen des Blutdrucks registrieren zu können (18). Außerdem ergeben sich in dem gewählten mittleren Leistungsbereich weniger Differenzen zwischen indirekt und direkt gemessenem diastolischem Blutdruck (2, 50).

Um das Blutdruckverhalten unter statischen Belastungsbedingungen zu untersuchen, wurde zum einen die Handgrip-Methode angewandt, zum anderen die Skihacke. Die statische Belastung durch Handgrip wurde mit 33% der Maximalkraft über die Dauer von zwei Minuten durchgeführt und lag damit etwa in einem Leistungsbereich, der mit dem Tragen von 10 kg in einer Hand vergleichbar ist (15), also einer statischen Leistung im Alltag entspricht. Da durch Handgrip nur eine bestimmte kleinere Muskelgruppe belastet wird, es andererseits aber unter Alltagsbelastungen auch zu höheren isometrischen Belastungen

kommt, die verschiedene Muskelgruppen und eine größere Muskelmasse beanspruchen, wurde zusätzlich noch die Sitthocke in der von Zerkow (63) benutzten Form verwendet

6. Andere Untersucher (32, 45) verglichen ihre Behandlungsgruppen lediglich mit Placebo-behandelten Vergleichskollektiven. Durch das hier angewandte methodische Vorgehen ist es möglich, nicht nur Aussagen über die absolute Senkung des Belastungsblutdrucks unter der jeweiligen Therapie zu machen, sondern zwei Substanzen, die als Prototypen ihrer Gruppe gelten, in ihrer Wirksamkeit zu vergleichen. Daraus konnten dann unter Umständen differentialtherapeutische Kriterien abgeleitet werden

7. Nachdem in der letzten Zeit immer wieder betont wurde, daß sich die maximale körperliche Leistungsfähigkeit vor allem unter Betarezeptorenblocker-Therapie verschlechtern wurde (7, 13, 14, 26, 36, 38, 45), hat es sich diese Studie zum Ziel gesetzt, auch die maximale physische Leistungskapazität der behandelten Patienten zu untersuchen und in den beiden Behandlungsgruppen zu vergleichen

Bei dieser schwer zu erfassenden Größe der maximalen körperlichen Leistungsfähigkeit ging die vorliegende Untersuchung von der maximal erreichten Wattzahl aus, die unter Ergometerbelastung von den Patienten erreicht wurde. Überblickt man die bisherigen Arbeiten, die die maximale körperliche Leistungsfähigkeit unter verschiedenen Therapie- und Belastungsformen untersuchten, so stößt man auf große methodische Unterschiede. Erikssen et al. (13) und Leenen et al. (42) verwendeten zwar auch die maximal erreichte Leistungsstufe nach Ausbelastung zur Charakterisierung der Leistungskapazität, doch gingen

nur Leenen u. Mitorb in 10 W-Schritten/Minute vor, während Erikssen u. Mitorb mit 50 W-Schritten/4 Minuten arbeiteten. Reybrouck et al (66) verwendeten in ihren Untersuchungen die höchste Watt-Stufe, die vier Minuten lang gehalten werden konnte. Andere Untersucher (7, 26, 45) gingen von einer konstanten Belastung unter steady-state-Bedingungen aus, die mittels eines bestimmten Prozentanteils der maximalen Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}O_{2max}$) zuvor festgelegt worden war und ermittelten die Ausdauerzeit in Minuten bis zur subjektiv bestimmten Erschöpfung (7, 26, 45). Dabei liegen allerdings die Prozentanteile an $\dot{V}O_{2max}$, die für die Ausdauerbelastung verwendet wurden, bei 50% (45), 60% (26) bzw. 75% (7). Wieder andere Autoren untersuchten die Leistungskapazität nicht unter ergometrischen Bedingungen, sondern unter der dynamischen Belastung auf einem Laufband mit verschiedenen Geschwindigkeiten und Steilheitsgraden, wobei zum einen die maximal erreichte Dauer der Belastung zum Vergleich der Leistungsfähigkeit herangezogen wurde (14, 36, 41, 55), zum anderen die maximale Laufbandgeschwindigkeit als Parameter der maximalen Leistungsfähigkeit benutzt wurde (38).

Bei den hier aufgeführten Studien sind außerdem viele methodische Voraussetzungen, die für die Beurteilung des Einflusses eines Medikaments auf die Leistungskapazität wichtig waren, nicht ausreichend erfüllt. So wurden in den meisten hier erwähnten Arbeiten nur kleine Patientenkollektive von 5 bis maximal 16 Patienten untersucht (7, 13, 14, 26, 38, 41, 45). Das Alter der Probanden und die Höhe des Blutdrucks wurden nicht so klar definiert wie in der vorliegenden Arbeit (14, 41, 55), oder es wurden überhaupt nur junge, gesunde Probanden untersucht (7, 13, 26, 38, 45). Auch war die Dauer der jeweiligen Therapie in all diesen Untersuchungen sehr kurz, d.h. nur wenige Tage (7,

13, 42, 45) oder höchstens vier bis sechs Wochen (41, 55, 66) Teilweise handelte es sich um Akutversuche mit i.v.-Injektionen wenige Minuten vor Belastung (14, 26, 36) bzw. um die orale Applikation des Medikaments eine Stunde vor Belastung (38).

Wie wichtig eine zeitlich standardisierte Medikation sowie eine Langzeittherapie bei der Beurteilung der Leistungskapazität sind, zeigt beispielhaft die Studie von Erikssen et al (13). Hier sank die maximale körperliche Leistungsfähigkeit zwei Stunden nach Medikamenteneinnahme zwar abrupt ab, aber bereits nach einer sechstägigen Therapie hatte sie beinahe wieder den Ausgangswert vor der Belastung erreicht.

4.3. ERBEGNISSE

4.3.1. Ruheblutdruck vor Belastung

Es wurde bereits erwähnt, daß sich die Behandlungsgruppen vor Therapie weder in ihrem Ruheblutdruck noch in ihrer Ruhefrequenz unterschieden. Wie von anderen Autoren (19, 23, 60) beschrieben, erwiesen sich der Betarezeptorenblocker Atenolol und das Diuretikum Hydrochlorothiazid in den gewählten Dosierungen als gleich wirksam in der Senkung des Ruheblutdrucks.

4.3.2. Orthostaseversuch

Um eventuelle orthostatische Fehlregulationen unter dem Einfluß der Therapie nachzuweisen, wurde die etwas modifizierte Stehprobe nach Schellong (70) verwendet. Durch die Einbeziehung dieses Orthostaseversuchs in den Versuchsablauf sollte geprüft werden, ob

- a) durch die Betarezeptorenblockade die sympathoadrenale Gegenregulation gestört wird, die zur Aufrechterhaltung des arteriellen Mitteldrucks unter Orthostase erforderlich ist (17, 72) und
- b) es unter einer diuretischen Behandlung mit Hydrochlorothiazid aufgrund einer eventuellen Reduzierung des Schlagvolumens zu orthostatischen Dysregulationen kommt, wie das in der Arbeit von Franz (17) angeführt wurde

Unter Betarezeptorenblockade klagte ein Patient kurz nach dem Aufstehen über Schwindel und Druck im Kopf, wobei der systolische Druck um 9 mmHg absank und der diastolische Druck um 6 mmHg zunahm. Die Herzfrequenz stieg nicht an, so daß man von einer untypischen Kreislaufregulationsstörung ausgehen mußte, die nicht den vier pathologischen Reaktionsstypen nach Thulesius (72) zuzuordnen ist. Die durch die Orthostase ausgelassen Beschwerden verschwanden nach einer Minute, wobei der Blutdruck wieder die Ausgangswerte vor Belastung erreichte. Zu einer deutlicheren Kreislaufstörung kam es bei einem mit Hydrochlorothiazid behandelten Patienten, bei dem der Versuch wegen einer asynpholikotonen orthostatischen Dysregulation (Typ IIa nach Thulesius) mit systolischem und diastolischem Blutdruckabfall sowie fehlender Herzfrequenzreaktion abgebrochen werden mußte. Alle übrigen Patienten zeigten weder eine pathologische Kreislaufregulation noch gaben sie subjektive Beschwerden an. Sowohl unter der Behandlung mit Betarezeptorenblockern als auch mit Diuretika bleiben demnach die Kreislaufregulationsmechanismen unter Orthostase bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten erhalten.

Betrachtet man allgemein das Blutdruck- und Frequenzverhalten der hier untersuchten Patientenkollektive im Orthostaseversuch, so zeigten beide Gruppen die auch von anderen Untersuchern (17, 72) beschriebenen Reaktionen. Bei unverändertem systolischen Druck stiegen der diastolische Druck und die Herzfrequenz an. Unter Diuretikabehandlung änderte sich an diesem Blutdruck- und Frequenzverhalten im wesentlichen nichts, während unter Betarezeptorenblocker-Therapie der Frequenzanstieg abgeschwächt war. Da aber in der Behandlungsgruppe der Betarezeptorenblocker bis auf die erwähnten Ausnahmen weder Schwindel noch sonstige pathologische Kreislaufreaktionen beobachtet wurden, ist anzunehmen, daß dieser verminderte Frequenzanstieg unter Betarezeptorenblockade keinen klinisch bedeutsamen Einfluß auf die Kreislaufreaktionen während der Orthostase hat.

4.3.3. Isometrische Belastungsversuche

4.3.3.1. Handgrip

Wie von mehreren Autoren (15, 31, 40, 51, 65, 73, 82, 83) beschrieben, zeichnete sich auch bei den vorliegenden Untersuchungen die isometrische Belastung durch einen besonders starken Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks und der Herzfrequenz aus. An diesem Blutdruck- und Frequenzverhalten änderte sich unter der jeweiligen Therapie qualitativ nichts, d.h. die belastungsbedingten Anstiege waren sowohl unter der Betarezeptorenblocker- als auch der Diuretikabehandlung zu sehen.

Ähnlich wie diese Arbeit untersuchten auch andere Studien den Einfluß einer antihypertensiven Therapie auf den Belastungsblutdruck unter statischen Bedingungen. Dabei wurde zum einem die Wirkung einer Betarezeptorenblockade (32, 51, 62, 65, 68), zum anderen der Effekt einer

Kombinationstherapie mit Hydrochlorothiazid, Guanethidin, Reserpin und Dihydralazin untersucht (40). Keine dieser Studien bediente sich einer kontrollierten, vergleichenden Prüfung von Betarezeptorenblockern und Diuretika unter isometrischen Belastungsbedingungen.

In der vorliegenden Langzeittherapie-Studie ergab der Vergleich des Betarezeptorenblockers Atenolol und des Diuretikums Hydrochlorothiazid, daß beide Medikamente den systolischen und diastolischen Blutdruck sowie den arteriellen Mitteldruck unter der submaximalen isometrischen Belastung mit dem Handgrip-Gerät in etwa gleichem Maße senkten. Ein signifikanter Unterschied in der Senkung des diastolischen Blutdrucks wurde lediglich nach einer halben und einer Minute festgestellt, nicht jedoch nach eineinhalb und zwei Minuten. Da sich - wie unter 4.3.3.2. - noch ausführlich erläutert wird - unter der stärkeren isometrischen Belastung durch die Skihocke kein Unterschied in der antihypertensiven Wirkung der beiden Medikamentengruppen zeigte, kann man wohl davon ausgehen, daß diesem Befund keine wesentliche Bedeutung zukommt.

Völlig unterschiedlich war allerdings die Wirkung der beiden Antihypertensiva auf das Herzfrequenzverhalten unter der Handgrip-Belastung. Während in Übereinstimmung mit früheren Arbeiten (32, 51, 62, 65, 66) die Frequenz zu allen vier Meßpunkten unter Betarezeptorenblockade erheblich abnahm, stieg sie unter Diuretikatherapie bei der Belastung sogar an. Unter der Therapie mit dem Betarezeptorenblocker waren deshalb die Herzfrequenzänderungen nicht nur unter Ruhebedingungen, sondern auch zu allen Meßzeitpunkten unter der Handgrip-Belastung signifikant unterschiedlich.

4.3.3.2 Skihocke

Die isometrische Belastung durch Skihocke unterscheidet sich qualitativ nicht von der durch Handgrip. Auch hierbei zeigte sich der Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie der Herzfrequenz. Jedoch waren, wie die Abbildungen 2, 3 und 5 (Seiten 19, 20 und 23) verdeutlichen, die Anstiege dieser drei Parameter zu allen vier Meßpunkten wesentlich stärker als während der Handgrip-Belastung. Unter der Skihocke wurden sowohl vor als auch unter Behandlung mit 229/141 und 246/151 mmHg bzw. 186/120 und 193/130 mmHg die höchsten Blutdruckwerte gemessen. In der Untersuchung von Zerkawy (83) ergab sich kein wesentlicher Unterschied im Ausmaß des Blutdruckanstiegs zwischen der statischen Belastung beim Seitenhalten einer 4 kg schweren Hantel und der Skihocke. Dieser Unterschied beruht am ehesten darauf, daß durch Handgrip und Seitenhalten einer Hantel zwar die gleichen Muskelmassen, allerdings in unterschiedlichem Ausmaß, belastet werden. Deshalb kann man davon ausgehen, daß die Kreislaufantwort bei isometrischer Belastung nicht von der Lokalisation der involvierten Muskelmasse abhängt.

Beim Vergleich der Wirksamkeit von Betarezeptorenblockern und Diuretika auf den Belastungsblutdruck bei der Skihocke ergab sich über die gesamte Dauer des Versuchs kein signifikanter Unterschied in der Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie des arteriellen Mitteldrucks. Betrachtet man das Ausmaß der Blutdrucksenkung bei der Skihocke im Vergleich mit dem Handgrip-Versuch, so zeigt sich, daß die durch die stärkere Belastung provozierten höheren Blutdruckanstiege durch beide Medikamente auch in stärkerem Maße gesenkt wurden.

Es kann also davon ausgegangen werden, daß die Wirksamkeit einer antihypertensiven Therapie umso ausgeprägter ist, je stärker die körperliche Belastung und damit der belastungsbedingte Blutdruckanstieg ist. Diese Beobachtung spricht eindeutig gegen die Behauptung einiger Autoren, daß sich die durch statische Belastung hervorgerufenen Blutdruckanstiege nicht durch eine antihypertensive Therapie senken lassen (32, 40, 62, 65, 68). Allerdings handelte es sich bei den erwähnten Arbeiten meist um Kurzzeiththerapien bis zu maximal vier Wochen. Bei einem Akutversuch hatte das verabreichte Antihypertensivum keine Wirkung auf den Ruheblutdruck, so daß eine Senkung des Belastungsblutdrucks nicht zu erwarten war (68). Die Gegenüberstellung der beiden isometrischen Belastungsformen zeigt, daß der im Vergleich zum Handgrip stärkere Frequenzanstieg unter der Skihocke durch die Betorezeptorenblockade auch im größerem Ausmaß gesenkt wird. Demgegenüber ist die Frequenzzunahme unter diuretischer Therapie bei der Skihocke weniger ausgeprägt als beim Handgrip-Versuch.

4.3.4. Dynamischer Belastungsversuch

4.3.4.1. Ergometrie

In Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen (62, 83) zeichnete sich auch in der vorliegenden Untersuchung die dynamische Ergometerbelastung gegenüber der isometrischen Belastung durch einen vergleichsweise niedrigeren Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks aus, wobei der systolische stärker als der diastolische zunahm. Die Herzfrequenz stieg dagegen unter dynamischer Belastung stärker an als unter statischer. An diesen Kreislaufreaktionen änderte sich unter der Behandlung mit den beiden Antihypertensiva qualitativ gesehen nichts. Vergleicht man aber die antihypertensive Wirksamkeit von Atenolol und Hydrochlorothiazid auf die Blutdruckanstiege bei dynamischer Ergome-

terbelastung, so zeigt sich, daß der systolische Blutdruck auf der höchsten Belastungsstufe, d.h. der 100-Watt-Stufe, der diastolische schon ab der 70-Watt-Stufe signifikant stärker durch den Betarezeptorenblocker gesenkt wird als durch das Diuretikum. Auf den unteren Leistungsstufen ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Antihypertensiva.

Diese Ergebnisse stimmen mit den Untersuchungsergebnissen von Franz (19, 23) insofern überein, als auch er die stärkere antihypertensive Wirkung des Betarezeptorenblockers gegenüber dem Diuretikum beschrieb. Allerdings wurden in seinen Untersuchungen der systolische und diastolische Blutdruck bereits auf einer niedrigeren Leistungsstufe, d.h. ab 60 W, durch den Betarezeptorenblocker signifikant stärker gesenkt. In der Studie von Neus und Mitarb. (60) erwies sich die Betarezeptorenblocker-Therapie signifikant effektiver in der Senkung des systolischen, nicht jedoch des diastolischen Blutdrucks unter ergometrischer Belastung.

Auch die in der vorliegenden Arbeit beobachtete unterschiedliche Beeinflussung der Herzfrequenz unter den beiden Behandlungsformen stimmt mit früheren Ergebnissen überein (19, 23, 60). Während die Herzfrequenz durch die Diuretikatherapie nahezu unbeeinflusst blieb, wurde sie unter Betarezeptorenblocker-Therapie erheblich erniedrigt, wobei das Ausmaß der Senkung mit den oben erwähnten Ergebnissen von Franz vergleichbar ist. Ebenso wie bei Leenen et. al. (42) zeigte sich, daß das Ausmaß der Herzfrequenzsenkung mit der Steigerung der Leistung zunahm - je stärker die Aktivierung des Sympathicus auf höheren Leistungsstufen, umso ausgeprägter die Frequenzsenkung durch den Betarezeptorenblocker.

4.3.5. Erholungsphase nach Belastung

In einer früheren Arbeit (19) wurde die Behauptung aufgestellt, daß der Hypertoniker nicht nur durch die Blutdruckreagibilität auf Belastung, sondern auch durch eine Verzögerung des Blutdruckabfalls nach Belastung gefährdet ist. Dieses Ergebnis kann nicht bestätigt werden, da bei den vorliegenden Untersuchungen nach der Belastung der Blutdruck in beiden Gruppen mit und ohne Medikation innerhalb von fünf Minuten im Liegen wieder seine Ausgangswerte erreichte.

4.3.6. Myokardialer Sauerstoffverbrauch

Als indirektes Maß für den myokardialen Sauerstoffverbrauch wurde in Übereinstimmung mit anderen Autoren (20, 41, 48, 51, 62) das Produkt aus Herzfrequenz und systolischem Blutdruck verwendet. Die Berechtigung für die Annahme, daß dieses Produkt auch wirklich den Sauerstoffverbrauch des Herzens angibt, konnte in den Untersuchungen von Nelson et al. (58) und Baller et al. (3) nachgewiesen werden. Die eine gute Übereinstimmung zwischen diesem Produkt und dem tatsächlichen invasiv ermittelten myokardialen Sauerstoffverbrauch feststellten.

Die Bezeichnung dieses Parameters ist allerdings in der Literatur nicht einheitlich. So verwendeten Franz und Mellerowicz in einer früheren Arbeit (20) den Ausdruck "Tension-time index" in Anlehnung an die Untersuchungen von Sarnoff u. Mitarb. (69), die damit allerdings das Produkt aus dem mittleren systolischen Druck und der Systolendauer bezeichnen. In späteren Arbeiten von Franz (23, 24) findet sich dann die Bezeichnung Doppelprodukt. Andere Autoren sprechen von "Pressure-Heart-Rate Product" (48), "Rate-Pressure-Product" (41, 67), "Pressure-Rate-Product" (3) oder "Druckfrequenzprodukt" (62). In dieser Arbeit wird der Ausdruck Druckfrequenzprodukt verwendet.

Grundsätzlich beeinflußt ein Betarezeptorenblocker das Druckfrequenzprodukt stärker als ein Diuretikum, weil er nicht nur den Blutdruck, sondern auch die Herzfrequenz senkt. Das zeigt sich nicht nur unter körperlicher Belastung, sondern auch schon in Ruhe und im Orthostaseversuch. Bei der getrennten Betrachtung von isometrischer und dynamischer Belastung sind einige bemerkenswerte Unterschiede erkennbar.

Unter der isometrischen Belastung kommt es zu einem besonders deutlichen Blutdruckanstieg, während die Herzfrequenz nur gering ansteigt oder unverändert bleibt. Die dynamische Belastung ist vergleichsweise weniger wirksam auf die Blutdrucksteigerung, während die Herzfrequenz deutlich zunimmt. Diese Tatsache beeinflußt natürlich das Verhalten des Druckfrequenzproduktes unter antihypertensiver Therapie. Zwar kommt es auch beim Handgrip und während der Skihocke zu einer stärkeren Abnahme des Druckfrequenzproduktes unter dem Betarezeptorenblocker als unter dem Diuretikum. Insgesamt ist jedoch der Unterschied zwischen den beiden Medikamenten relativ gering, erreicht im allgemeinen nur niedrigere Signifikanzgrade und ist zu einem Zeitpunkt, nämlich während der ausgesprochen starken isometrischen Belastung unter der Skihocke nach zwei Minuten ohne signifikanten Unterschied zwischen Betarezeptorenblocker- und Diuretikatherapie. Anders verhält es sich dagegen unter dynamischer Belastung, die bei unbehandelten Patienten durch maximale Anstiege der Druckfrequenzprodukt-Werte gekennzeichnet ist. In Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen (23, 53) ist der Betarezeptorenblocker Atenolol auf allen Belastungsstufen in der Erniedrigung des Druckfrequenzproduktes hochsignifikant stärker wirksam als das Diuretikum Hydrochlorothiazid. Auch im Vergleich zu Alpha-Methyldopa erwies sich Hydrochlorothiazid hinsichtlich der Senkung des Druckfrequenzproduktes unter dynamischer Belastung als weniger wirksam (41).

Aus diesen Unterschieden leitete Franz (23) ab, daß man bei Hypertonikern unter einer Diuretikatherapie mit einem höheren kardiovaskulären Risiko rechnen muß als unter einer Betarezeptorenblocker-Therapie. Diese Tatsache mußte sich nicht nur bei Patienten mit manifester oder unerkannter koronärer Herzkrankheit auswirken, sondern auch bei Hypertonikern mit unauffälligem Koronarangiogramm, bei denen eine eingeschränkte Koronarreserve nachgewiesen werden konnte (71). Diese Vermutungen stützten sich allerdings auf die bessere Wirkung der Betarezeptorenblocker unter dynamischer Belastung. Spätere und die hier vorgelegten Untersuchungen zeigen aber, daß der Unterschied zwischen Betarezeptorenblocker- und Diuretikatherapie unter isometrischen Belastungen, die wesentlicher Bestandteil von Tätigkeiten im Alltagsleben sind, weder stark ausgeprägt sind und auf hohen isometrischen Belastungsstufen sogar verschwinden können.

In der Zwischenzeit sind die Ergebnisse von zwei großangelegten, multizentrischen Studien, in denen die Wirkung von Diuretika mit derjenigen von Betarezeptorenblockern auf die Gesamtmortalität und die Entwicklung von typischen Hochdruckkomplikationen vergleichend geprüft wurde, publiziert worden. Dabei handelt es sich um die Studie des Medical Research Council (MRC, 52) und die International Prospective Primary Prevention - Studie bei Hypertonie (IPPPSH, 35). In diesen beiden kontrollierten Langzeitstudien an nahezu 20 000 Patienten waren Betarezeptorenblocker und Diuretika nach sogenannten harten Endpunktkriterien wie Reduktion der Gesamtmortalität, Mortalität aus kardiovaskulärer Ursache, tödliche und nicht-tödliche Myokardinfarkte und der apoplektische Insulte gleich wirksam. Dies zeigt, daß sich die unterschiedliche Beeinflussung des belastungsbedingten Blutdruckanstiegs durch verschiedene Antihypertensiva in der Langzeitprognose nicht auswirkt und daß diese

Eigenschaft nicht als alleiniges differentialtherapeutisches Kriterium herangezogen werden kann. Für ein Mittel der ersten Wahl müssen auch andere Gesichtspunkte, wie z.B. die Häufigkeit subjektiv belastigender und objektiv bedeutsamer Nebenwirkungen sowie ungünstige biochemische, endokrine und metabolische Veränderungen berücksichtigt werden.

4.3.7 Maximale körperliche Leistungsfähigkeit unter dynamischer Belastung

In den letzten Jahren haben mehrere Autoren Befunde vorgelegt, nach denen sich unter antihypertensiver Therapie, vor allem mit Betarezeptorenblockern, die körperliche Leistungsfähigkeit verschlechtert (7, 13, 14, 26, 36, 38, 45). Deshalb wurde in dieser Studie auch die körperliche Leistungsfähigkeit der untersuchten Patienten überprüft, wobei sich im Gegensatz zu den oben erwähnten Arbeiten unter der Betarezeptorenblocker-Therapie keine Einschränkung und unter der Diuretikatherapie sogar eine gewisse Zunahme der maximalen körperlichen Leistungsfähigkeit ergab.

Bei der Beurteilung dieser Ergebnisse ist es aber wichtig, zwischen zwei unterschiedlichen Formen der dynamischen körperlichen Belastung zu unterscheiden. Während die oben angeführten Untersucher von einer maximal erreichten Ausdauerleistung unter steady-state-Bedingungen ausgingen, beurteilten wir die Leistungsfähigkeit unserer Patienten an einer Maximalleistung nach stufenweiser Belastungssteigerung. Conradson et al. (7), Kindermann et al. (38) und Leenen et al. (42) wiesen in ihren Studien darauf hin, daß die Betarezeptorenblocker die maximale Ausdauerbelastung und die maximal erreichbare Leistung im Kurzzeitversuch unterschiedlich beeinflussen. Kindermann u. Mitarb. (38) erklären dies durch unterschiedliche Faktoren, die die jeweilige Belastungs-

form limitieren. Während bei der Ausdauerbelastung die Leistungskapazität primär durch das Substratangebot für den aeroben Metabolismus der Skelettmuskulatur bestimmt wird, wird die maximal mögliche physische Leistungsfähigkeit durch die maximale Sauerstofftransport-Kapazität und die anaerobe Glykolyse limitiert. Die Betarezeptorenblockade beeinflusst diese leistungsbegrenzenden Faktoren unterschiedlich.

Zu einem ähnlichen Schluß kamen auch Leenen et al. (42). Dennoch beeinträchtigen die Betarezeptorenblocker zwar die Freisetzung der freien Fettsäuren und des Muskelglykogens, was bei der Ausdauerbelastung eine entscheidende Rolle spielen kann. Andererseits können aber die hämodynamischen Veränderungen während einer maximalen kurzzeitbelastung durch eine Zunahme der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz auch unter Betarezeptorenblocker-Therapie vom Organismus ausreichend kompensiert werden.

Überblickt man die bisherigen Arbeiten, die sich mit den Themen der Leistungslimitierung unter Betarezeptorenblocker-Therapie beschäftigen, so bestätigt sich, daß die Ausdauerbelastung und die Maximalbelastung durch die Betarezeptorenblocker unterschiedlich beeinflusst werden. So stellten Conradson u. Mitarb. (7) fest, daß die maximale physische Leistungskapazität bei fünf gesunden Studenten unter einer dreitägigen Betarezeptorenblockerbehandlung nicht eingeschränkt war, während bei den gleichen Probanden die Ausdauerleistung unter Therapie abnahm.

Kindermann et al. (38) kamen bei ihren Untersuchungen an 16 gesunden Sportstudenten zu einem ähnlichen Ergebnis. Allerdings wurde in dieser Arbeit die Ausdauerleistung nur unter einer nicht-selektiven β_1 - β_2 -Rezeptorenblockade eingeschränkt, nach Gabe eines selektiven

Beta₁-Rezeptorenblockers dagegen nicht vermindert. Diese unterschiedliche Beeinflussung erklärt sich dadurch, daß die Skelettmuskelglykogenolyse vermutlich durch Beta₂-Rezeptoren gesteuert wird (13, 21, 22, 36, 38, 39, 45). Nachdem die Lipolyse sowohl unter Beta₁- als auch Beta₁-Beta₂-Rezeptorenblockade ohnehin schon eingeschränkt ist (21, 22, 38), vermindert sich somit unter der gemischten Rezeptorenblockade das Substratangebot noch weiter. Für diese Hypothese sprechen auch die Untersuchungen von Galbo et al. (26), die nach Gabe des nicht-selektiven Betarezeptorenblockers Propranolol nach Belastung im Erschöpfungszustand in den Muskelbiopsien einen signifikant höheren Glykogengehalt als in der Kontrollgruppe fanden, was auf eine geringere Glykogenolyse unter gemischter Beta₁-Beta₂-Rezeptorenblockade schließen läßt. Inwieweit auch die Leberglykogenolyse unter Betarezeptorenblockade vermindert ist und eine Hypoglykämieeigung verstärkt, ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht gesichert (22, 38).

Ganz anders begründen Epstein et al. (14) die Leistungslimitierung unter Ausdauerbelastung. Sie halten die unter Betarezeptorenblockade verminderte Sauerstoffaufnahme für den Hauptfaktor, der die physische Leistungskapazität verschlechtert. In ihren Untersuchungen sank die Ausdauerbelastung um 40%. Nach Meinung der Autoren reichte im maximalen Ausdauerbereich die Zunahme der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz nicht mehr aus, um den gesteigerten Sauerstoffbedarf des Muskelgewebes zu decken. Nach dieser Hypothese zwingt die hypoxisch bedingte Muskelermüdung zum Abbruch der Belastung.

Völlig andere Faktoren scheinen nach den bisherigen Untersuchungen die physische Leistungskapazität unter einer stufenweise ansteigenden maximalen Kurzzeitbelastung zu beeinflussen, wie wir sie zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit unserer Patienten herangezogen haben. Reybrouck u. Mitorb (66), die in ihrer Arbeit die hämodynamischen Veränderungen unter der Beta_1 -Rezeptorenblockade mit Atenolol bei 31 Hypertonikern untersuchten, fanden bei der stufenweisen maximalen Ausbelastung eine Erhöhung des Schlagvolumens um 31% bei Abnahme der Herzfrequenz. Die Abnahme der Auswurfleistung des Herzens um 14% wurde durch eine Zunahme der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz um 6% ausreichend kompensiert. Deshalb blieb die Sauerstoffabgabe an die arbeitende Muskulatur unverändert und eine Einschränkung der Leistungsfähigkeit konnte nicht festgestellt werden.

Im Gegensatz dazu postulieren Kindermann et al. (38), daß selbst unter der Annahme einer ausreichenden Sauerstoffversorgung des Gewebes unter submaximalen Bedingungen es dennoch zu einer Leistungsabnahme im Maximalbereich kommt, weil hier die Sauerstoffaufnahme nicht mehr linear erfolgt, sondern die Energie größtenteils durch die anaerobe Glykolyse bereitgestellt werden muß. Diese ist aber ihren Untersuchungen zufolge unter gemischter Beta_1 - Beta_2 -Rezeptorenblockade limitiert. Weiterhin postulieren die Autoren eine reduzierte Lactatdiffusion aus der Muskelzelle in die Blutbahn, so daß durch die Erhöhung der intramuskulären Lactatkonzentration Erschöpfungszustände der Muskulatur vorzeitig auftreten. Im Gegensatz zu diesen theoretischen Überlegungen ergab sich aber weder unter Beta_1 - noch unter Beta_1 - Beta_2 -Rezeptorenblockade eine signifikante Abnahme unter der stufenweise ansteigenden Maximalbelastung.

Während zahlreiche Studien sich mit der körperlichen Leistungsfähigkeit unter Betarezeptorenblockergabe beschäftigen, liegen nur wenige kontrollierte Untersuchungen darüber vor, inwieweit die Leistungskapazität durch eine Diuretikabehandlung beeinflusst wird.

In den Untersuchungen von Miller et al. (55) blieb die maximale Ausdauerleistung sowohl unter der Monotherapie mit Hydrochlorothiazid als auch unter der Kombinationstherapie mit Hydrochlorothiazid und dem Betarezeptorenblocker Propranolol bzw. Oxprenolol unverändert. Auch Lee et al. (41) konnten keine Beeinflussung der Leistungskapazität ihrer mit Hydrochlorothiazid oder Alpha-Methyldopa behandelten Patienten unter Ausdauerbelastung feststellen.

Leider liegen aber bisher keine Arbeiten vor, die den Einfluß einer Diuretikabehandlung auf die körperliche Leistungsfähigkeit bei einer stufenweise gesteigerten maximalen Kurzzeitbelastung untersuchen. In der hier vorliegenden Arbeit konnte eine signifikante Zunahme unter der Behandlung mit Hydrochlorothiazid, nicht aber unter Betarezeptorenblocker-Therapie gemessen werden. Allerdings ist die Bewertung dieses Ergebnisses dadurch erschwert, daß die beiden Patientenkollektive im Hinblick auf die maximale körperliche Leistungsfähigkeit vor Therapie nicht homogen waren. Denn der Ausgangswert für die Betarezeptorenblockergruppe lag vor Therapiebeginn signifikant höher als für die DiuretikaGruppe.

Aus all dem wird die Problematik der Beurteilung der vorliegenden Ergebnisse erkennbar. Zunächst einmal können nur Aussagen zur körperlichen Leistungsfähigkeit bei stufenweiser gesteigerter, maximaler Kurzzeitbelastung, nicht jedoch zu Ausdauerbelastungen gemacht werden. Die

vorgelegten Resultate lassen keine Beeinträchtigung unter antihypertensiver Therapie erkennen, was mit früheren Untersuchungen übereinstimmt (42, 66). Allerdings ist diese Aussage auf den selektiven β_1 -Rezeptorenblocker Atenolol beschränkt. Die Vermutung, nämlich daß im direkten Vergleich die körperliche Leistungsfähigkeit durch Diuretika insgesamt günstiger als durch Betarezeptorenblockade beeinflußt wird, mußte durch weitere Untersuchungen noch überprüft werden. Trotz aller Einschränkungen haben die vorgelegten Ergebnisse im Gegensatz zu früheren Studien einige Vorteile: sie wurden nicht in Kurzzeituntersuchungen an gesunden, sondern unter antihypertensiver Langzeittherapie an einem größeren, klar definierten Kollektiv von Hypertonikern gewonnen.

4.3.8 Blutzuckerverhalten

Wirken Atenolol und Hydrochlorothiazid langfristig diabetogen und wie beeinflussen diese beiden Antihypertensiva das Blutzuckerverhalten unter akuter körperlicher Belastung? Die vorliegenden Ergebnisse erlauben Aussagen zu diesen beiden Fragen.

Die diabetogene Wirkung unter Langzeittherapie mit Diuretika ist bekannt (12, 57, 64). Auch die vorliegende Studie ergab unter der Therapie mit Hydrochlorothiazid nach einer Behandlungsdauer von im Mittel 62 Wochen sowohl in Ruhe als auch unmittelbar nach körperlicher Belastung signifikant höhere Blutzuckerwerte als vor Therapiebeginn. Ebenso einheitlich sind die Ergebnisse zum Blutzuckerhalten unmittelbar nach körperlicher Belastung: es kommt weder vor Beginn noch unter Therapie mit dem Diuretikum zu einer Änderung im Vergleich zu den Ruheblutzuckerwerten.

Die bisher vorgelegten Befunde über den Einfluß einer Betarezeptoren-blocker-Therapie auf das Blutzuckerverhalten sind demgegenüber recht unterschiedlich und zum Teil widersprüchlich. Erst aus jüngster Zeit gibt es einige Berichte, nach denen im Gegensatz zu früheren Angaben auch unter Langzeittherapie mit Betarezeptorenblockern eine diabetogene Wirkung erkennbar wird (4, 10, 27, 29). In der vorliegenden Untersuchung war nach einer mittleren Behandlungsdauer von 45 Wochen unter der Behandlung mit dem Betarezeptorenblocker Atenolol keinerlei Hinweis auf eine Erhöhung des Blutzuckers erkennbar. Dies stimmt mit der Mehrzahl der Befunde überein, nach denen Betarezeptorenblocker auch langfristig keine diabetogene Wirkung haben.

Mit Blutzuckerwerten von $88,2 \pm 7,4$ mg% vor Belastung und $89,5 \pm 7,6$ mg% unmittelbar nach Ende der Ergometerleistung konnte auch keine Beeinflussung durch maximale körperliche Belastung festgestellt werden. Dieser Befund stimmt mit früheren Ergebnissen unter der Gabe eines selektiven Beta_1 -Rezeptorenblockers überein (21, 22, 36, 42). Allerdings sank der Blutzuckerspiegel mit einer Ausnahme (42) in allen jenen Untersuchungen ab, in denen ein nicht-selektiver Beta_1 - Beta_2 -Rezeptorenblocker verabreicht wurde. Die Mehrzahl der Befunde spricht deshalb dafür, daß unter einer nicht-selektiven Rezeptorenblockade der Blutzucker unter körperlicher Belastung doch bis in den hypoglykämischen Bereich absinken kann (21, 22, 26, 36, 38), während dies unter der Therapie mit einem Beta_1 -selektiven Betarezeptorenblocker nicht der Fall ist.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In einer prospektiven Langzeitstudie wurde das Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten bei 28 Hypertonikern im Alter zwischen 40 und 65 Jahren mit einem diastolischen Ausgangsblutdruck von 100 - 130 mmHg während orthostatischer, isometrischer und dynamischer Belastung, jeweils vor und nach einer antihypertensiven Langzeittherapie mit dem Betarezeptorenblocker Atenolol und dem Diuretikum Hydrochlorothiazid untersucht. Die Zuteilung zu einer der beiden Behandlungsgruppen erfolgte nach Zufallskriterien.

Die Randomisierung führte zu zwei Behandlungsgruppen, die nach einer Vielzahl von Kriterien gut übereinstimmte. Lediglich der Ausgangswert der maximalen körperlichen Leistungsfähigkeit unter dynamischer Belastung lag in der Betarezeptorenblockergruppe signifikant höher als in der DiuretikaGruppe.

Die vorliegenden Daten wurden nach einer mittleren Behandlungsdauer von 45 (Betarezeptorenblockergruppe) bzw. 62 (DiuretikaGruppe) Wochen erhoben.

Der systolische Blutdruck und der arterielle Mitteldruck in Ruhe wurden von beiden Medikamenten gleich stark gesenkt, während der diastolische Druck durch den Betarezeptorenblocker signifikant stärker erniedrigt wurde. Die Herzfrequenz in Ruhe lag erwartungsgemäß unter Betarezeptorenblockade niedriger als unter Diuretikatherapie.

Im Stehversuch während fünf Minuten ergab sich für die beiden Kollektive kein unterschiedliches Blutdruckverhalten.

Während isometrischer Belastung durch Handgrip, das mit 33% der Maximalkraft über die Dauer von zwei Minuten durchgeführt wurde, zeigten der systolische Blutdruck und der arterielle Mitteldruck zu keinem der vier Meßzeitpunkte eine unterschiedliche Beeinflussung durch die beiden Antihypertensiva. Der diastolische Blutdruck war lediglich nach einer halben und nach einer Minute unter dem Betarezeptorenblocker Atenolol signifikant stärker gesenkt als unter dem Diuretikum. Unter der sehr viel stärkeren isometrischen Belastung mit der Skihocke wurden allerdings der diastolische ebenso wie der systolische Blutdruck und der arterielle Mitteldruck über die gesamte zweiminütige Beobachtungszeit durch beide Therapieprinzipien gleich stark gesenkt.

Während der stufenweise gesteigerten dynamischen Belastung auf dem Fahrradergometer wurde der systolische Blutdruck nur auf der höchsten gemessenen Leistungsstufe von 100 W durch den Betarezeptorenblocker signifikant stärker erniedrigt als durch das Diuretikum, während die Senkung des diastolischen Blutdrucks bereits ab der 70-Watt-Stufe in der Betarezeptorenblockergruppe signifikant ausgeprägter war. Nach Belastungsende sank der Blutdruck innerhalb von fünf Minuten ruhigen Liegens wieder auf die Ausgangswerte vor Belastung zurück, wobei sich unter der jeweiligen antihypertensiven Behandlung kein signifikanter Unterschied in der Senkung des Blutdrucks zwischen den beiden Patientenkollektiven zeigte.

Die Herzfrequenz war erwartungsgemäß sowohl in Ruhe als auch unter den verschiedenen Belastungsformen zu allen Zeitpunkten unter der Betarezeptorenblockerbehandlung signifikant niedriger. Die gleiche Aussage trifft auch für das Druckfrequenzprodukt, einem indirekten Para-

meter für den myokardialen Sauerstoffverbrauch, zu. Eine Ausnahme bildete hier nur die isometrische Belastung mit der Skihocke nach zwei Minuten.

Die Untersuchung des Blutzuckerverhaltens vor und nach Langzeittherapie bestätigte die bekannte diabetogene Wirkung der Diuretika. Dagegen änderte sich der Blutzucker unter maximaler körperlicher Belastung weder unter der Therapie mit dem selektiven β_1 -Rezeptorenblocker Atenolol noch unter dem Diuretikum Hydrochlorothiazid.

Unter der antihypertensiven Therapie wurde auch die maximale körperliche Leistungsfähigkeit während dynamischer Belastung bestimmt. Dabei ergibt sich - im Vergleich zu den Ausgangswerten vor Therapie - eine Zunahme der maximalen körperlichen Leistungsfähigkeit unter dem Diuretikum, nicht jedoch unter dem Betarezeptorenblocker. Allerdings ist die Wertigkeit dieser Aussage dadurch eingeschränkt, daß die Ausgangswerte vor Therapie in der Betarezeptorenblockergruppe signifikant höher lagen als in der Diuretikagruppe.

Insgesamt zeigen einige der unter Belastung überprüften Parameter gewisse, teils marginale Vorteile zugunsten der Betarezeptoren-Therapie mit Atenolol im unmittelbaren Vergleich mit dem Diuretikum Hydrochlorothiazid. So werden unter dynamischer Belastung am Fahrradergometer der systolische und der diastolische Blutdruck auf den höheren Belastungsstufen und der diastolische Blutdruck in der ersten Minute nach dem Beginn der relativ schwachen isometrischen Belastung durch den Handgrip, nicht jedoch nach der stärkeren Belastung durch die Skihocke unter dem Betarezeptorenblocker stärker gesenkt als unter dem Diuretikum. Unter beiden Belastungsformen (ausgenommen zwei Minuten nach

Beginn der Skihocke) wird das Druckfrequenzprodukt als indirekter Parameter für den myokardialen Sauerstoffverbrauch deutlicher durch den Betarezeptorenblocker als durch das Diuretikum gesenkt

Hinsichtlich des Verhaltens im fünfminütigen Stehversuch, der maximalen körperlichen Leistungsfähigkeit und des Blutzucker Verhaltens nach Belastung ergeben sich keine nennenswerten Unterschiede zwischen den beiden Antihypertensiva.

Derartige Befunde können keineswegs gelegentlich ausgesprochene Empfehlungen begründen, nach denen die Betarezeptorenblocker die Mittel der ersten Wahl bei der antihypertensiven Therapie sind. In diese Entscheidung müssen auch andere wichtige Kriterien, wie z.B. die Häufigkeit subjektiv belastigender und objektiv bedeutsamer Nebenwirkungen sowie ungünstige biochemische, endokrine und metabolische Wirkungen durch diese Antihypertensiva einfließen. Bisher gibt es drei großangelegte multizentrische Studien, in denen die Wirkung von Diuretika mit derjenigen von Betarezeptorenblockern auf die Gesamtmortalität und die Entwicklung von typischen Hochdruckkomplikationen vergleichend geprüft wird. Die Ergebnisse von zwei Studien, nämlich des Medical Research Council (MRC, 62) und die International Prospective Primary Prevention - Studie bei Hypertonie (IPPPSH, 35) wurden bereits publiziert und haben bei einer großen Zahl von Hypertonikern langfristig keinen Unterschied zwischen Diuretika- und Betarezeptorenblocker-Therapie nachweisen können. Das Ergebnis der dritten Studie, der Heart Attack Primary Prevention in Hypertension (HAPPHY, 81) - Studie steht derzeit noch aus.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Aigner, A., Muß, N., Krempler, F., Fenninger, H., Sandhofer, F. Einfluß einer akuten Beto_1 - und $\text{Beto}_1/\text{Beto}_2$ -Rezeptorenblockade auf den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel unter Belastungsbedingungen. *Dtsch med Wschr.* 108 (1983) 293-297
- 2 Anschutz, F. Über die Zuverlässigkeit der auskultatorisch ermittelten Blutdruckwerte unter körperlicher Belastung. *Fortschr Med.* 88 (1970) 1391 - 1394
- 3 Baller, D., Schenk, H., Zipfel, J., Hellige, G. Möglichkeiten und Grenzen von klinischen O_2 -Verbrauchsparametern. *Z. kardiol.* 68 (1979) 656
- 4 Bengtsson, C., Blohmé, G., Lapidus, L., Lindquist, O., Lundgren, H., Nyström, E., Petersen, K., Sigurdsson, J. A. Do antihypertensive drugs precipitate diabetes? *Brit. med. J.* 289 (1984) 1495-1497
- 5 Berglund, G., Andersson, O. Beta-blockers or diuretics in hypertension? A six year follow-up of blood pressure and metabolic side effects. *Lancet* I (1981) 744 - 747
- 6 β Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *J. Amer. med. Ass.* 247 (1982) 1707 - 1714
- 7 Conradson, T.-B., Slenberg, J., Sonnerstedt, R. Influence of β -adrenergic blocking agents on submaximal and maximal physical work capacity in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Invest.* 4 (1974) 370-376
- 8 Conway, J., Palmero, H., Arbor, A. The vascular effect of the thiazide diuretics. *Arch. Intern. Med.* 111 (1963) 203 - 207
- 9 Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks e.V. Empfehlungen zur Hochdruckbehandlung in der Praxis. Merkblatt, 1984
- 10 Dornhorst, A., Powell, S. H., Pensky, J. Aggravation by propranolol of hyperglycaemic effect of hydrochlorothiazide in type II diabetics without alteration of insulin secretion. *Lancet* I (1985) 123 - 126

11. Dorow, P.: Effects of beta-adrenoceptor blockade on carbohydrate metabolism during exercise - comparison of pindolol and metoprolol. *Brit. J. clin. Pharmac.* 13 (1982) 4295-4296
12. European Working Party on Hypertension in the Elderly: Glucose intolerance during diuretic therapy. *Lancet* I (1978) 681 - 683
13. Erikssen, J., Thorlow, E., Mundal, R., Opstad, P., Nitter-Hauge, S.: Comparison of β -adrenoceptor blockers under maximal exercise. *Brit. J. clin. Pharmac.* 13 (1982) 201 - 209
14. Epstein, S.E., Robinson, B.F., Kahler, R.L., Braunwald, E.: Effects of beta-adrenergic blockade on the cardiac response to maximal and submaximal exercise in man. *J. Clin. Invest.* 44 (1965) 1745 - 1753
15. Ewing, D.J., Irving, J.B., Kerr, F., Kirby, B.J.: Static exercise in untreated systemic hypertension. *Brit. Heart J.* 35 (1973) 413-421
16. Fagard, R., Amery, A., Plean, J.F. de, Lijnen, P., Missotten, A.: Relative value of beta-blockers and thiazides for initiating antihypertensive therapy. *Acta Cardiologica*, 31 (1976) 411 - 426
17. Franz, I.W.: Ätiologie, klinische Symptomatik und Diagnostik orthostatischer Kreislaufregulationsstörungen. *Ther. Gegenw.* 117 (1978) 1199 - 1213
18. Franz, I.W., Lohmann, F.W.: Die Bedeutung einer ergometrischen Untersuchung zur Beurteilung der antihypertensiven Therapie. *Dtsch. Med. Wschr.* 103 (1978) 1478 - 1481
19. Franz, I.W.: Differential antihypertensive effect of acebutolol and hydrochlorothiazide/amiloride hydrochloride combination on elevated exercise blood pressure in hypertensive patients. *Am. J. Cardiol.* 46 (1980) 301 - 305
20. Franz, I.W., Mellerowicz, H.: Vergleichende ergometrische Untersuchungen über den Tension-Time-Index und die körperliche Leistungsbreite bei Patienten mit grenzwertiger und stabiler Hypertonie und Normalpersonen. *Z. Kardiol.* 69 (1980) 587 - 591

- 21 Franz, I W, Lohmann, F W, Koch, G, Agrawal, B, Hoenle, R: Der Einfluß einer chronischen β -Rezeptorenblockade auf den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel und deren hormonale Regulation bei Hochdruckkranken. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 86 (1980) 905 - 908
- 22 Franz, I W, Lohmann, F W: Unterschiedlicher Einfluß einer chronischen, überwiegend β_1 -selektiven und β_1 - β_2 -Rezeptorenblockade auf den Kohlenhydratstoffwechsel. Ergometrische Untersuchungen bei Hochdruckkranken. *Klin Wschr* 58 (1980) 1155 - 1161
- 23 Franz, I W: Vergleichende ergometrische Untersuchungen über die Wirkung von β -Rezeptorenblockern und Diuretika und deren Kombination auf den Blutdruck und das Doppelprodukt bei Hochdruckkranken. *Z. Kardiol* 71 (1982) 129 - 137
- 24 Franz, I W: Zur Wirkung des Alpha $_1$ -Rezeptorenblockers Prazosin und des Beta $_1$ -Rezeptorenblockers Acebutolol und deren Kombination auf den Blutdruck und das Doppelprodukt. Ergometrische Untersuchungen bei Hochdruckkranken. *Z. Kardiol* 73 (1984) 21 - 28
- 25 Franz, I W: Isometrische und dynamische Belastung als Kriterium für die Therapiebeurteilung. In: Holzgreve, H, Rost, R (Hrsg.) *Aktuelles und Kontroverses aus der Hochdruckforschung*. S. 107 - 128, MMW Medizin Verlag München, 1984
- 26 Galbo, H, Holst, J.J., Christensen, N.J., Hilsted, J.: Glucagon and plasma catecholamines during beta-rezeptor blockade in exercising man. *J. Appl. Physiol.* 40 (1976) 855 - 863
- 27 Groop, L., Töttermann, K.J., Hørno, K., Gordin, A.: Influence of beta-blocking drugs on glucose metabolism in hypertensive, non-diabetic patients. *Acta Med. Scand* 213 (1983) 9 - 14
- 28 Hansteen, V., Moinichen, E., Lorentsen, E., Andersen, A., Strom, O., Soiland, K., Dyrbekk, D., Refsum, A. M., Tromsdal, A., Knudsen, K., Eika, C., Bakken, J., Smith, P., Hoff, P. I.: One years's treatment with propranolol after myocardial infarction: preliminary report of Norwegian multicentre trial. *Brit. med. J.* 284 (1982) 155 - 160

29. Hasslacher, CH, Wahl, P.: Zur Anwendung von Beta-Rezeptorenblockern bei Diabetikern. *Med. Welt* 24 (1973) 942 - 943
30. Hjalmarson, A., Elmfeldt, D., Herlitz, J., Holmberg, S., Malek, I., Nyberg, G., Ryden, L., Swedberg, K., Vedin, A., Wæggstein, F., Waldenström, A., Waldenström, J., Wedel, H., Wilhelmsson, C.: Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. *Lancet* II (1981) 623 - 627
31. Hoel, B.L., Lorentsen, E., Lund-Larsen, P.G.: Haemodynamic responses to sustained handgrip in patients with hypertension. *Acta Med. Scand.* 188 (1970) 491 - 495
32. Houben, H., Thien, Th., de Boo, Th., Lemmens, W., Binkhorst, R., van't Loor, A.: Hemodynamic effects of isometric exercise on patients treated with selective and non-selective β -blockade. *Clin. Pharmacol. Ther.* 34 (1983) 164 - 169
33. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group: Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *J. Amer. med. Ass.* 242 (1979) 2562 - 2571
34. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group: Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. II. Mortality by race-sex and age. *J. Amer. med. Ass.* 242 (1979) 2572 - 2577
35. IPPPSH Collaborative Group: Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol. The International Prospective Primary Prevention in Hypertension (IPPPSH). *J. Hyperten.* 3 (1985) 379 - 392
36. Issekutz, B.: Role of beta-adrenergic receptors in mobilization of energy sources in exercising dogs. *J. Appl. Physiol.* 44 (1978) 869 - 876
37. Julian, D. G., Prescott, R. J., Jackson, F. S., Szekely, P.: Controlled trial of sotalol for one year after myocardial infarction. *Lancet* I (1982) 1142 - 1147

- 38 Kindermann, W., Scheerer, W., Solas-Fraire, O., Biro, G., Wolfing, A.
Verhalten der körperlichen Leistungsfähigkeit und des Metabolismus unter akuter β_1 und β_{1-2} -Blockade. *Z. Kardiol.* 73 (1984) 380 - 387
- 39 Lager, J. Adrenergic blockade and hypoglycaemia. *Acta Med Scand suppl.* 672 (1983) 63 - 67
- 40 Lapid, S., Wolff, F.W. Drug failure in reducing pressor effect of isometric handgrip stress in hypertension. *Am. Heart J.* 86 (1973) 211 - 215
- 41 Lee, W.R., Fox, L.M., Slotkoff, L.M. Effects of antihypertensive therapy on cardiovascular response to exercise. *Am. J. Cardiol.* 44 (1979) 325 - 328
- 42 Leenen, F.H.H., Coenen, C.H.M., Zonderland, M., Moes, A.H.J. Effects of cardioselective and non-selective β -blockade on dynamic exercise performance in mildly hypertensive men. *Clin. Pharmacol Ther.* 28 (1980) 12 - 21
- 43 Lehmann, H., Keul, J., Wybitul, K., Fischer, H. Auswirkungen einer selektiven und nichtselektiven Adrenozeptorenblockade während Körperarbeit auf den Energiestoffwechsel und das sympathoadrenerge System. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 32 (I) (1982) 261
- 44 Lorimer, A.R., Macfarlane, P.W., Provan, G., Duffy, T., Lawrie, T.D.V. Blood pressure and catecholamine responses to "stress" in normotensive and hypertensive subjects. *Cardiovasc. Res.* 5 (1971) 169 - 173
- 45 Lundborg, P., Åström, H., Bengtsson, C., Fellenius, E., Schenk, H. von, Svensson, L., Smith, U. Effect of β -adrenoceptor blockade on exercise performance and metabolism. *Clin. Sci.* 61 (1981) 299 - 305
- 46 Lund-Johansen, P. Hemodynamic changes in longterm diuretic therapy of essential hypertension. *Acta Med Scand* 187 (1970) 509 - 518
- 47 Lund-Johansen, P. Hemodynamic changes at rest and during exercise in longterm β -blocker therapy of essential hypertension. *Acta Med Scand* 195 (1974) 117 - 121

48. Lund-Johansen, P.: Hemodynamic consequences of long-term beta-blocker therapy: a 5-year follow up study of Atenolol. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1 (1979) 487 - 495
49. Man in't Veld, A.J., Schalenkamp, M.A.D.H.: How intrinsic sympathomimetic activity modulates the haemodynamic responses to β -adrenoceptor antagonists. A clue to the nature of their antihypertensive mechanism. *Brit. J. clin. Pharmacol.* 13 (1982) 245s - 257s
50. Matthes, D., Schütz, P., Hüllemann, K.-D.: Unterschiede zwischen indirekt und direkt ermittelten Blutdruckwerten. *Med. Klin.* 73 (1978) 371 - 376
51. Mc Allister, R.G.: Effect of adrenergic receptor blockade on the responses to isometric handgrip: studies in normal and hypertensive subjects. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1 (1979) 253 - 263
52. Medical Research Council Working Party: MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Brit. med. J.* 291 (1985) 97 - 104
53. Middeke, M., Holzgreve, H.: Blutdruckverhalten während isometrischer und dynamischer Belastung unter antihypertensiver Langzeittherapie mit β -Rezeptorenblockern und Diuretika. *Klin. Wschr.* 61 (1983) 1241 - 1248
54. Middeke, M., Weisweiler, P., Schwandt, P., Holzgreve, H.: Serumlipoproteine unter antihypertensiver Langzeittherapie mit β -rezeptorenblockern und Diuretika. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* 89 (1983) 665 - 668
55. Miller, A.J., Kaplan, B.M., Upton, M.T., Grais, I.M., Abrams, D.L.: Treadmill exercise testing in hypertensive patients treated with hydrochlorothiazide and β -blocking drugs. *J. Amer. Med. Ass.* 250 (1983) 67 - 70
56. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. *J. Amer. Med. Ass.* 248 (1982) 1465 - 1477

- 57 Murphy, M.B., Kohner, E., Lewis, P.J., Schumer, B., Dollery, C.T. Glucose intolerance in hypertensive patients treated with diuretics, a fourteen-year follow up. *Lancet* II 8311 (1982) 1293 - 1295
- 58 Nelson, R.R., Gobel, F.L., Jorgensen, Ch.R., Wang, K., Wang, Y., Taylor, H.L. Hemodynamic predictors of myocardial oxygen consumption during static and dynamic exercise. *Circulation* 50 (1974) 1179 - 1189
- 59 Neus, H., v. Eiff, A.W., Friedrich, G., Heusch, G., Schulte, W. Das Problem der Adaptation in der klinisch-therapeutischen Hypertonieforschung. *Dtsch. Med. Wschr.* 106 (1981) 622 - 624
- 60 Neus, H., v. Eiff, A.W., Friedrich, G., Rüdell, H., Schulte, W. Der Einfluß von Betarezeptorenblockern und Diuretika auf die Peak-tivität des Blutdrucks. *Z. Kardiol.* 72 (1983) 617 - 621
- 61 The Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *New Engl. J. Med.* 304 (1981) 801 - 807
- 62 Nyberg, G. Effect of β -adrenoreceptor blockers on heart rate and blood pressure in dynamic and isometric exercise. *Drugs* 11 (Suppl. 1) (1976) 185 - 195
- 63 Report by the Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet* I (1980) 1261 - 1267
- 64 Report of Medical Research Council Working Party on Mild and Moderate Hypertension. Adverse reactions to bendroflumazide and propranolol for the treatment of mild hypertension. *Lancet* II (1981) 539 - 543
- 65 Feuben, S.R., Gale, E.V., Blake, P. The effects of alpha- and beta-adrenergic receptor blockers on the pressure responses to isometric exercise in hypertensive patients. *Brit. J. clin. Pharmacol.* 8 (1979) 365 - 368
- 66 Reybrouck, T., Amery, A., Billiet, L. Hemodynamic response to graded exercise after chronic beta-adrenergic blockade. *J. Appl. Physiol.* 42 (1977) 133 - 138

67. Rhode, E.: Rate-pressure-product. Arch. Exper. Path. Pharmacol. 68 (1912) 401 - 434
68. Sannerstedt, R., Julius, S.: Systemic haemodynamics in borderline arterial hypertension: responses to static exercise before and under the influence of propranolol. Cardiovasc. Research 6 (1972) 398 - 403
69. Sarnoff, S.J., Braunwald, E., Welch, G.H., Case, R.B., Stainsby, W.N., Macruz, R.: Hemodynamic determinants of oxygen consumption of the heart with special reference to the tension-time index. Am. J. Physiol. 192 (1958) 148 - 156
70. Schellong, F., Luderitz, B.: Regulationsprüfung des Kreislaufs. Steinkopff, Darmstadt, 1954
71. Strauer, B., Klepzig, M., Motz, W.: Linksherzhypertrophie Rückbildung unter antihypertensiver Therapie. Münch. med. Wschr. 126 (1984) 1339 - 1344
72. Thulesius, O., Ferner, U.: Diagnose der orthostatischen Hypotonie. Z. Kreisl.-Forsch. 61 (1972) 742 - 754
73. Tuttle, W.W., Horvath, S.M.: Comparison of effects of static and dynamic work on blood pressure and heart rate. J. Appl. Physiol. 10 (1957) 294 - 296
74. United States Public Health Service Hospitals Cooperative Study Group: Treatment of mild hypertension. Results of a ten-year intervention trial. Circ. res. (Suppl.) 40 (1977) 68 - 75
75. Vereinbarung des Standardisierungskomitees für Ergometrie im ICSPE: In: Mellerowicz, H., Hansen, G. (Hrsg.): 2. Internationales Seminar für Ergometrie. Ergon, Berlin, 1967
76. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mmHg. J. Amer. med. Ass. 202 (1967) 116 - 122

- 77 Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 90 through 114 mmHg. *J. Amer. Med. Ass.* 213 (1970) 1143 - 1152
- 78 Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Comparison of propranolol and hydrochlorothiazide for the initial treatment of hypertension. I. Results of short-term titration with emphasis on racial differences in response. *J. Amer. Med. Ass.* 248 (1982) 1996 - 2003
79. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Comparison of propranolol and hydrochlorothiazide for the initial treatment of hypertension. II. Results of long-term therapy. *J. Amer. Med. Ass.* 248 (1982) 2004 - 2011
- 80 Webster, J., Newnham, D., Petrie, J.C., Lovell, H.G. Influence of arm position on measurement of blood pressure. *Brit. med. J.* 288 (1984) 1574
- 81 Wilhelmsem, L., Berglund, G., Elmfeldt, D., Wedel, H. β -blockers versus diuretics in hypertension. Comparison of total mortality, myocardial infarction and sudden death: study design and early results on blood pressure reduction. *Prev. Med.* 10 (1981) 38 - 49
- 82 Zerkow, R., Reis, A., Bachmann, K. Belastungshypertonie bei Hochdruckkranken und Grenzwerthypertonikern. *Verh. Dtsch. Ges. Kreislauff.* 43 (1977) 261
- 83 Zerkow, R. Wertigkeit unterschiedlicher Belastungsformen für den Hochdruckpatienten. In Holzgreve, H. und Post, R., *Aktuelles und Kontroverses aus der Hochdruckforschung*. MMW Medizin Verlag, München, 1984, S. 141 - 160

Lebenslauf

Name: Kerschböumer
 Vorname: Cornelia
 Geburtsdatum: 18. April 1959
 Geburtsort: Salzburg/Österreich
 Staatsangehörigkeit: deutsch
 Familienstand: ledig

Schulbildung:

1965 - 1969	Volksschule Bischofswiesen, Berchtesgadener Land
1969 - 1978	Neusprachliches Gymnasium Berchtesgaden mit Abschluß der Allgemeinen Hochschulreife

Studium:

Mai 1979	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilian-Universität München
	Stipendium der Studienstiftung des Deutschen Volkes
März 1981	Ärztliche Vorprüfung
März 1982	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
März 1984	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Mai 1985	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Berufliche Tätigkeit:

Seit Oktober 1985	Assistenzärztin in der Geburtshilflich/Gynäkologischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Fürstenfeldbruck
-------------------	--

